

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 août 2006 (31.08.2006)

PCT

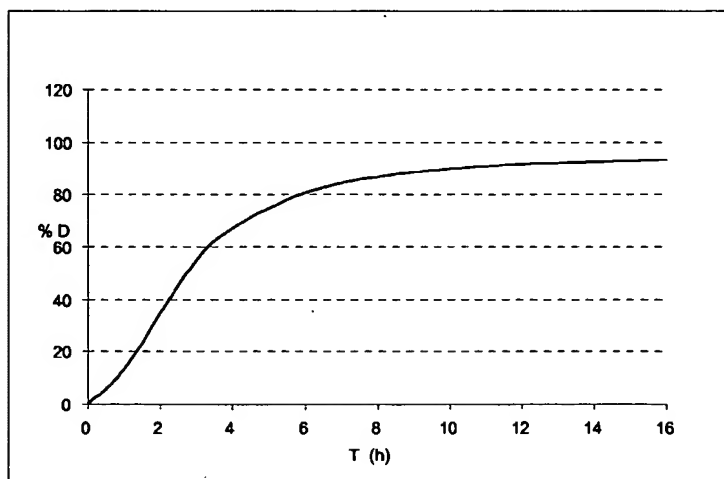
(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/089843 A2

- (51) Classification internationale des brevets : Non classée
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/EP2006/050784
- (22) Date de dépôt international : 8 février 2006 (08.02.2006)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
05 50364 8 février 2005 (08.02.2005) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Vénissieux (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUIM-
BERTEAU, Florence [FR/FR]; 3 route de La Garenne,
F-33450 Montussan (FR). MEYRUEIX, Rémi [FR/FR];
42 rue Hector Berlioz Le Bois Saint-Rambert, F-69009
Lyon (FR). SOULA, Gérard [FR/FR]; 33, rue Nungesser,
F-69330 Meyzieu (FR).
- (74) Mandataires : COGNAT, Eric etc.; CABINET
PLASSERAUD, 65/67 rue de La Victoire, F-75440 Paris
Cedex 09 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ANTI-MISUSE MICROPARTICULATE ORAL DRUG FORM

(54) Titre : FORME MEDICAMENTEUSE ORALE MICROPARTICULAIRE ANTI-MESUSAGE



(57) Abstract: The invention relates to solid microparticulate oral dosage forms having a composition that prevents the misuse of the active pharmaceutical ingredient (API) contained therein. The aim of the invention is to prevent the improper use of solid oral drugs for any use other than the therapeutic use(s) officially approved by the appropriate public health authorities. Another aim of the invention is to provide novel analgesic drugs which can be used to: prevent the misuse of, and addiction to certain analgesics and/or to control plasma concentration variability and/or to facilitate oral administration; and/or to combine analgesics with one another

and/or with one or more active ingredients in the same oral form. More specifically, the invention relates to a solid oral drug form comprising anti-misuse means and at least one active ingredient, which is characterised in that: at least part of the active ingredient is contained in microparticles; and the anti-misuse means comprise anti-crushing means (a) which enable the microparticles of the active ingredient to resist crushing, such as to prevent the misuse thereof. According to the invention, the drug form can also comprise means (b) for preventing the misuse of the active ingredient following a possible liquid extraction process.

(57) Abrégé : Le domaine de la présente invention est celui des formes pharmaceutiques orales microparticulaires solides dont la composition permet d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent. Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. Le but est également de fournir de nouveaux médicaments analgésiques permettant à la fois la prévention du mésusage et de l'addiction à certains analgésiques et/ou le contrôle de la variabilité de la concentration plasmatique et/ou la facilitation de l'administration orale ; et/ou l'association de analgésiques

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/089843 A2



GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

entre eux et/ou avec un ou plusieurs principes actifs dans une même forme orale. L'invention concerne une forme médicamenteuse orale et solide, comprenant des moyens anti-mésusage et au moins un principe actif (PA), caractérisée en ce que au moins une partie du PA est contenue dans des microparticules et caractérisée en ce que les moyens anti-mésusage comprennent des moyens (a) anti broyage prévus pour permettre aux microparticules de PA de résister au broyage, de manière à éviter le mésusage. La forme médicamenteuse selon l'invention peut comprendre en outre des moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide.

FORME MEDICAMENTEUSE ORALE MICROPARTICULAIRE ANTI-MESUSAGE

DOMAINE DE L'INVENTION

5

Le domaine de la présente invention est celui des formes médicamenteuses orales microparticulaires solides dont la composition permet d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique (PA) qu'elles contiennent. En particulier, le domaine de la présente invention est celui des formes
10 médicamenteuses orales microparticulaires solides analgésiques, dont la composition permet, notamment, de réduire le nombre de prises quotidiennes dans un objectif analgésique et d'éviter le mésusage du principe actif pharmaceutique analgésique (PAa) qu'elles contiennent.

Les principes actifs considérés (PA) sont des principes actifs
15 pharmaceutiques, par exemple ceux classés dans la catégorie des produits stupéfiants. Ces derniers sont ceux dont l'abus peut donner lieu à des conduites toxicomaniaques. Plus particulièrement, les principes actifs considérés sont les principes actifs analgésiques (PAa).

Au sens du présent exposé, l'expression "PA", désigne aussi bien un seul
20 principe actif, qu'un mélange de plusieurs principes actifs. Au sens du présent exposé, l'expression "PAa" désigne aussi bien un seul principe actif analgésique, qu'un mélange de plusieurs principes actifs dont au moins un principe actif analgésique.

Par forme médicamenteuse microparticulaire, on entend au sens de la
25 présente invention toute forme dans laquelle le PA est contenu dans des microparticules de taille inférieure à 1000 microns. Ces particules contenant le PA peuvent être des microcapsules à libération modifiée de PA. Dans ce dernier cas, les microcapsules sont, par exemple, enrobées d'un film polymère qui contrôle la vitesse de libération du PA après administration par voie orale.

Le but visé par la présente invention est de prévenir le détournement des
30 médicaments solides oraux, pour tout autre usage que l'usage ou les usages thérapeutiques officiellement approuvés par les autorités de santé publique compétentes. En d'autres termes, il s'agit d'éviter le mésusage volontaire ou involontaire des médicaments solides oraux, en particulier dans le cas des PA de
35 la catégorie des stupéfiants et des PAa.

POSITION DU PROBLEME

Le mésusage se rencontre principalement dans les cas suivants :

- (a) comportement addictif (toxicomanie, dopage),
- 5 (b) comportement criminel (asservissement chimique).
- (c) utilisation d'un médicament de façon non conforme aux recommandations médicales (posologie), par mégarde ou du fait d'invalidités affectant le patient,
- (d) automédication.

Dans le cas (a), voire dans le cas (b), les personnes ayant l'intention de
10 faire un mésusage du médicament solide, oral, vont généralement s'employer à le mettre soit sous une forme pulvérulente pouvant être inhalée ou avalée, soit sous une forme liquide injectable à l'aide d'une seringue.

L'obtention d'une forme liquide injectable à partir d'un médicament oral solide, passe par une étape d'extraction aqueuse ou organique du PA visé. Cette
15 extraction est généralement précédée d'un broyage.

Les modes d'administration par inhalation ou par injection, conviennent particulièrement bien aux toxicomanes car ce sont des modes qui permettent d'accentuer les effets du PA et qui favorisent son absorption dans l'organisme sur des temps courts. Lorsque cette poudre est aspirée par le nez ou dissoute dans
20 de l'eau et injectée, les effets recherchés, dopants ou euphorisants, du PA, se manifestent très rapidement et de manière exacerbée.

Le mésusage de médicaments oraux solides peut également être observé lorsque le médicament est mastiqué avant d'être avalé, au lieu d'être avalé rapidement conformément à la posologie.

25 Les risques liés aux comportements addictifs (a) et criminels (b) et à l'automédication (d), sont évidents. On rappellera que le mésusage de médicaments par injection est aggravant : les excipients peuvent être responsables de nécroses locales des tissus, d'infections, de troubles respiratoires et cardiaques.

30 S'agissant des déviations (c) de l'usage d'un médicament liés à l'inattention et/ou à des invalidités du patient, elles peuvent aussi avoir des conséquences sérieuses. Par exemple, la mastication avant déglutition de formes à libération modifiée de PA, transforment le médicament en une forme à libération immédiate. Ainsi, au mieux le médicament est inefficace après un temps très court, et au pire
35 il devient toxique.

S'agissant des principes actifs analgésiques, leur usage pose plusieurs problèmes de santé publique majeurs. Le premier problème (P1) est qu'un grand

nombre d'analgésiques sont aussi des produits stupéfiants qui induisent une dépendance chez les patients. Cette dépendance est en particulier accentuée lorsque le profil de concentration plasmatique du PAa présente des pics et vallées très prononcés. Il serait donc très avantageux de disposer d'une forme à libération
5 modifiée qui permette d'obtenir un profil de concentration plasmatique en "plateau" qui nivelle les phénomènes de pics et de vallées.

Le deuxième problème (P2) est lié au fait que certaines formes pharmaceutiques orales de PAa à libération immédiate (formes IR), conduisent à des profils plasmatiques erratiques et ne garantissent pas une action analgésique
10 homogène, efficace et tolérable par tous les patients. C'est ainsi que certains patients sont incorrectement traités et/ou, plus grave encore, sont victimes d'effets secondaires dangereux. Cette forte variabilité avec libération prématurée et massive de PAa peut avoir de graves conséquences. En premier lieu, les patients pour lesquels le pic de concentration est précoce et de très forte amplitude, sont
15 victimes d'overdoses pouvant être fatales. En deuxième lieu, la décroissance précoce de la concentration plasmatique après le pic, se traduit par un niveau de concentration en PAa très bas, en fin de période entre deux administrations. Ainsi, après avoir subi une surconcentration en PAa correspondant au pic, les patients sont insuffisamment traités en fin de période entre deux administrations. Ils ne
20 sont plus sous l'effet du PAa et souffrent donc de douleurs. En troisième lieu, cette forte variabilité conduit le praticien à limiter les doses prescrites et certains patients peuvent être incorrectement traités.

Il y aurait donc intérêt à disposer de formes pharmaceutiques orales de PAa permettant de contrôler la concentration plasmatique (en particulier la
25 concentration plasmatique maximale : Cmax) de façon à éviter toute libération massive et/ou précoce et/ou rapide du PAa.

Le troisième problème (P3) est de rendre plus aisée l'administration orale de médicament à base de PAa, à des populations ayant du mal à déglutir et incapables d'avaler des comprimés de taille importante : les nourrissons, les
30 enfants, les personnes âgées ou les patients souffrant de maladies très invalidantes telles que les cancers. Il est clair que ces difficultés d'administration orale nuisent à l'observance. Or, à ce jour, la seule forme orale convenable connue, est celle constituée par des sachets de poudre à disperser dans un liquide. Il serait donc intéressant de disposer d'une forme orale d'utilisation plus
35 commode.

Le quatrième problème (P4) est celui de l'association de plusieurs PAa entre eux, voire avec d'autres principes actifs PA non analgésiques dans une

même forme pharmaceutique. Ces associations parfois utiles sur le plan thérapeutique, peuvent être parfois rendues délicates du fait de l'incompatibilité chimique (dégradation) entre deux principes actifs et/ou du fait de la nécessité d'avoir des cinétiques de libération distinctes pour les différents PAa et/ou PA dans des formes à libération modifiée.

Le cinquième problème (P5) est lié au fait que les analgésiques, en particulier les dérivés morphiniques, font souvent l'objet de mésusages. Ces mésusages sont des détournements, volontaires ou involontaires, des médicaments solides oraux à base de PAa, pour tous autres usages que l'usage (ou les usages) thérapeutique(s) officiellement approuvé(s) par les autorités de santé publique compétentes. Différentes formes de mésusage, qui s'appliquent également aux principes actifs analgésiques, ont été rappelées ci-dessus en (a), (b), (c) et (d).

Il existe donc clairement un grave problème de santé publique lié au mésusage des médicaments, et en particulier des médicaments oraux solides, et plus spécialement dans le cas des principes actifs analgésiques.

Ce phénomène en croissance inquiète de plus en plus les autorités sanitaires qui multiplient les appels au développement de formes médicamenteuses permettant la prévention du détournement.

ART ANTERIEUR

A la connaissance de la demanderesse, les seules tentatives de réponse au problème du mésusage, ont consisté à adjoindre au PA, par exemple un opioïde, un antagoniste qui contrecarre les effets physiologiques du PA opioïde, lorsque le médicament est détourné.

Cette pseudo-solution présente des dangers certains pour les utilisateurs, en particulier lors d'un emploi dans les conditions approuvées. De surcroît, les combinaisons de PA et d'autres composés actifs tels que des antagonistes du PA, sont délicates à maîtriser et posent un grave problème de santé publique. L'effet thérapeutique visé risque d'être entravé, voire annihilé. En outre, ces propositions ne parviennent pas à faire obstacle à toutes les voies d'accès au mésusage.

Le brevet US 6,696,088 rapporte une forme pharmaceutique orale multiparticulaire, indiquée comme étant résistante au mésusage. Celle-ci comprend des particules de PA agoniste opioïde sous une forme à libération modifiée et des particules comprenant un antagoniste de l'opioïde. La forme contenant l'antagoniste est décrite comme libérant moins de 36% et encore plus

préférentiellement moins de 6,2% du PA antagoniste sur une période de 36h . Les deux types de particules sont inter-dispersées.

Le fait, lors d'une pratique du mésusage, de broyer les microparticules pour en extraire le PA opioïde a pour conséquence de libérer de façon immédiate et concomitante le PA et son antagoniste et de limiter ainsi les effets recherchés de l'opioïde détourné.

Cette invention repose sur l'utilisation d'une substance active autre que le PA et ne propose pas de solution pour diminuer l'impact du broyage ou réduire l'extraction du PA.

La demande de brevet WO 2004/054542 décrit une forme pharmaceutique orale semi-liquide. Elle se présente sous la forme d'une gélule (par exemple de gélatine) comprenant le PA dans une phase matricielle composé d'un liquide de forte viscosité (sucrose acétate isobutyrate) insoluble dans l'eau et d'un polymère (cellulose acétate butyrate) censé former un réseau dans la phase liquide. La formulation peut éventuellement comprendre un composé modifiant la rhéologie de la forme pharmaceutique et un solvant. En jouant sur les différents composés et concentration de la formulation, les auteurs déclarent pouvoir modifier les profils plasmatiques du PA (oxycodone base) administré à des chiens.

Cette référence ne fournit aucune solution pour faire obstacle au mésusage par voie injectable. En outre sa viscosité chute fortement avec de faibles ajouts d'éthanol.

La demande de brevet WO 2004/056337 reprend l'invention détaillée dans la demande de brevet WO 2004/054542. La forme pharmaceutique comprend un ou plusieurs PA pouvant être libérés de façon immédiate pour la fraction de PA se trouvant dans l'enveloppe de gélatine et de façon contrôlée pour la fraction des PA se trouvant dans le cœur (liquide, gel ou solide). Les PA présents sont, dans les exemples, un agoniste opioïde (oxycodone) et un antagoniste opioïde (naltrexone).

Le système proposé est macroscopique et l'on peut récupérer le principe actif par simple découpe. Il faut également noter qu'il contient un antagoniste.

La demande de brevet US 2003/0068371 décrit une formulation pharmaceutique orale comprenant un PA opiacé (oxycodone), un antagoniste de ce PA (naloxone) et un agent gélifiant (e.g. gomme xanthane). En particulier, cette demande US divulgue des granulés de PA comprenant du lactose, de la gomme xanthane, de la povidone et un surenrobage à base d'EUDRAGIT RS 30D ®/triacétine/antagoniste. L'agent gélifiant est présenté comme conférant à la formulation une viscosité telle qu'elle ne puisse pas être administrable par voie

nasale et parentérale. Cette parade n'est pas suffisante puisque, conformément à cette invention, l'usage d'un antagoniste est obligatoire. Or, comme déjà dit, la présence de l'antagoniste est un inconvénient majeur, au regard des risques médicaux éventuellement encourus par les utilisateurs et des risques d'inhibition de l'effet thérapeutique visé. Enfin, cette formulation ne comporte pas de moyens anti-broyage, peut donc être mise sous forme pulvérulente et, par conséquent, faire l'objet d'un mésusage par voie nasale ou orale.

La demande de brevet EP-A-0647448 divulgue une forme pharmaceutique solide orale permettant la libération d'un PAa opioïde (morphine) sur une période d'au moins 24h. Le PAa est contenu dans des microparticules de taille comprise entre 0,1 et 3 mm. Ces microparticules peuvent être formées chacune par un substrat matriciel contenant le PAa et un composé hydrophobe. Selon une variante, les microparticules sont des microcapsules de type réservoir et sont formées chacune par un noyau comprenant un cœur inerte (sucre), enrobé par une couche comportant du PAa et des excipients (lactose / polyvinylpyrrolidone / hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)) et par un revêtement de contrôle de la libération du PAa. Ce revêtement comprend par exemple un copolymère méthacrylique (EUDRAGIT® RS 30D/ triéthylcitrate / talc) ou un polymère cellulosique (éthylcellulose / méthylcellulose / triéthylcitrate / talc). Un surenrobage (PAa / HPMC) peut être envisagé. Ces microcapsules libèrent progressivement le PAa sur 24h dans un test de dissolution in vitro, à 37°C et à pH gastrique.

Le brevet US-B-6,627,635 décrit une forme pharmaceutique à libération prolongée sur une période de 12 à 24h contenant un agoniste opioïde (hydrocodone) et un antagoniste (naltrexone) de l'opioïde, à titre de moyen anti-mésusage. Cette forme pharmaceutique peut être de type matriciel ou réservoir (noyau PAa + enrobage contrôlant la diffusion du PAa). Elle peut se présenter sous la forme d'un comprimé ou de microparticules. Ces dernières ont un diamètre compris entre 100 et 2500 µm (500-2000 µm). L'enrobage est par exemple à base d'éthylcellulose et/ou de copolymère méthacrylique (EUDRAGIT® RS30D et / ou RL30D), d'un éventuel plastifiant (triéthylcitrate). De l'HPMC peut être utilisée dans l'enrobage ou dans un surenrobage.

Les formes pharmaceutiques solides orales selon la demande de brevet EP 0647448 et le brevet US 6,627,635 ne divulguent pas de moyens galéniques permettant de résoudre les problèmes P1 à P5 susvisés. En particulier, la demande de brevet EP 0647448 ne décrit pas de moyens anti-mésusage –e.g anti-broyage– (problème P5). Les moyens anti-mésusage selon le brevet US 6,627,635 –antagoniste– ne sont absolument pas satisfaisants. En effet, les

antagonistes du PAa sont des substances pharmaceutiquement actives et donc potentiellement dangereuses pour les utilisateurs, et susceptibles de contrarier l'usage normal du médicament.

5 OBJECTIFS DE L'INVENTION

Dans ces circonstances, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de combler les lacunes de l'art antérieur.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir de nouveaux
10 médicaments solides oraux, dont le mésusage sera rendu très difficile voire impossible, notamment pour les cas (a)(b)(c)(d) susévoqués, et ce, de préférence, sans recourir à des substances, autres que le PA, pouvant être pharmaceutiquement actives et donc dangereuses pour les utilisateurs, voire inhibitrice du PA, comme par exemple les antagonistes du PA.

15 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'il contient, en empêchant toute transformation du médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, ...) hors du cadre thérapeutique. Ce
20 faisant les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins fortement réduits.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une
25 dose, conformes à ses besoins.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans
30 nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir de nouveaux médicaments analgésiques, solides, oraux, permettant à la fois :

- la prévention du mésusage, celui-ci étant rendu très difficile voire impossible, notamment pour les cas (a)(b)(c)(d) sus évoqués, et ce, de préférence, sans
35 recourir à des antagonistes des PAa,
- la libération modifiée d'un PAa selon un profil de concentration plasmatique en "plateau ", qui nivelle les phénomènes de pics et de vallées, et apporte ainsi une

solution avantageuse au problème majeur de santé publique, qu'est l'addiction à certains PAa ;

- et/ou le contrôle de la variabilité de la concentration plasmatique (en particulier la concentration plasmatique maximale : Cmax) de façon à éviter une forte variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la qualité du traitement ;
- et/ou la facilitation de l'administration pour les populations incapables d'avaler des comprimés souvent de taille importante, savoir : les nourrissons, les enfants et les personnes âgées ;
- et/ou l'association de plusieurs PAa entre eux, voire avec d'autres principes actifs PA non analgésiques dans une même forme pharmaceutique, et ce même en cas d'incompatibilité entre les substances en cause et/ou lorsque les différents PA et/ou PAa doivent avoir des cinétiques de libération distinctes.
- et/ou la fourniture d'une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou plusieurs fois par jour et qui offre la possibilité de mélanger le PAa avec un ou plusieurs principes actifs dans une même forme orale, avec la possibilité d'ajuster aisément et indépendamment les temps de libération des différents principes actifs.

Un objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa qui soit utilisée de telle sorte qu'elle donne accès à une qualité de traitement plus uniforme et plus reproductible d'un patient à l'autre, par rapport à ce qui est proposé dans l'art antérieur.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer un moyen permettant de réduire l'écart type inter- et/ou intra-individuel de la concentration maximale Cmax du profil de concentration plasmatique.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, qui réduise la variabilité inter- et/ou intra-individuelle de l'absorption in vivo du PAa, qui est une conséquence directe de la sensibilité de certaines formes galéniques orales à libération modifiée (comprimés gastro-rétentifs par exemple) vis à vis de la variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la vidange gastrique.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour et au moins aussi efficace que les formes une prise par jour à libération immédiate, en usage actuellement.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, présentant un profil de dissolution in vitro indépendant de la dose de PAa.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, dont les microparticules qui la composent ont la même composition pondérale quelle que soit la dose thérapeutique de PAa visée.

5 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une fois par jour qui limite le risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PAa.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une fois par jour et qui, malgré la variabilité de la solubilité du PAa dans l'eau en fonction du pH, libère le PAa selon
10 la même cinétique, que le patient soit ou non à jeun.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir une forme pharmaceutique orale de PAa, pouvant exister sous diverses présentations galéniques, dont notamment : comprimé, sachet, suspension buvable, gélule...

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau
15 médicament solide oral, permettant d'éviter le détournement frauduleux des propriétés du PA qu'il contient, en empêchant toute transformation du médicament donnant accès à des prises par les voies orales, nasales et/ou injectables (intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire, ...) hors du cadre thérapeutique. Ce faisant, les risques associés à ces dérives seraient prévenus ou à tout le moins
20 fortement réduits.

Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, tout en garantissant pour le patient normalement suivi, une qualité de traitement, en particulier une dose, conformes à ses besoins.

25 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, sans affecter les propriétés pharmacologiques du médicament, et sans faire courir de risques supplémentaires au patient utilisant normalement le médicament et enfin sans nuire au confort de ce dernier lors de l'administration.

30 Un autre objectif essentiel de l'invention est de fournir un nouveau médicament solide oral, permettant d'éviter le mésusage, qui soit simple à obtenir et dont le procédé d'obtention ne grève pas son coût de revient.

BREVE DESCRIPTION DE L'INVENTION

Pour atteindre ces objectifs, les inventeurs ont eu le mérite de reformuler le problème général du mésusage des formes pharmaceutiques.

5 Si on examine les différents modes d'administration illicites d'un principe actif, il apparaît en effet que le broyage de la forme sèche est une étape obligée :

Dans le cas d'un mésusage par administration nasale, la forme pharmaceutique sèche doit au préalable être transformée sous forme d'une poudre pulvérulente apte à l'aspiration. Le broyage de la forme pharmaceutique
10 est donc bien une étape obligée.

Dans le cas d'un mésusage par administration orale d'une forme sèche à libération prolongée, il est nécessaire d'accélérer la libération du principe actif en broyant finement les microparticules ou le comprimé.

Dans le cas d'un mésusage par administration parentérale, il est nécessaire
15 de procéder au préalable à l'extraction du PA dans une phase liquide, en pratique de l'eau ou des solvants organiques, et ceci à une concentration suffisamment élevée pour éviter d'injecter des volumes trop élevés, par exemple supérieurs à 1 ml. Cette étape d'extraction est facilitée par une étape préalable de broyage de la forme sèche afin de permettre la dissolution ou la mise en suspension du principe
20 actif. En outre à l'issue de cette phase d'extraction, le mésusage n'est possible que si la viscosité du liquide n'est pas trop élevée (par exemple inférieure ou égale à 100 mPa.s).

Ainsi, le broyage d'une forme sèche est également une étape obligée pour le mésusage de ladite forme pharmaceutique par administration parentérale.

25 Il est du mérite de la Demanderesse d'avoir reformulé le problème de la lutte contre le mésusage des formes pharmaceutiques sèches en distinguant :

- un problème principal d'empêchement du broyage du système contenant le PA
- et un problème secondaire d'empêchement du mésusage du PA après son extraction éventuelle.

30 Cette nouvelle approche lui a permis de découvrir, de manière surprenante et inattendue, qu'il convient de faire intervenir, dans la composition du médicament dont on cherche à empêcher le mésusage, le PA sous forme de microparticules et une combinaison d'excipients pharmaceutiquement acceptables, sous forme micro-particulaire ou non et dont le mode d'action physico-chimique permet de
35 contrarier, voire de rendre impossible, tout acte volontaire ou non de mésusage.

C'est ainsi que l'invention concerne, à titre principal, une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'au moins une partie du PA

qu'elle comprend est contenu dans des microparticules et en ce qu'elle comporte également des moyens (a) anti broyage prévus pour permettre aux microparticules de PA de résister au broyage, de manière à éviter le mésusage. En d'autres termes, l'invention concerne une forme médicamenteuse orale et solide, comprenant des moyens anti-mésusage et au moins un principe actif (PA), caractérisée en ce que au moins une partie du PA est contenue dans des microparticules et caractérisée en ce que les moyens anti-mésusage comprennent des moyens (a) anti broyage prévus pour permettre aux microparticules de PA de résister au broyage, de manière à éviter le mésusage.

La forme médicamenteuse selon l'invention résout notamment le problème principal posé et satisfait aux objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques. Ces derniers sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés pharmacologiquement neutres (inertes), approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

Par ailleurs, pour atteindre les objectifs visés, les inventeurs ont eu le mérite de combiner des moyens de libération prolongée de PAa aptes à résoudre au moins l'un des problèmes P1 à P4 et des moyens anti-mésusage particuliers, à savoir des moyens anti-broyage, aptes à résoudre le problème P5.

Cette combinaison n'allait pas de soi. Il a fallu en effet mettre au point des moyens de contrôle de la libération du PAa qui soient compatibles avec les moyens anti-mésusage, en tenant compte du fait que le broyage d'une forme sèche est également une étape obligée pour le mésusage de ladite forme pharmaceutique par administration parentérale.

C'est ainsi que l'invention concerne également une forme médicamenteuse orale, comprenant des moyens anti-mésusage et une pluralité de microcapsules à libération modifiée d'au moins un principe actif analgésique (PAa), au moins une partie desdites microcapsules étant individuellement constituée d'un noyau comprenant au moins un PAa et enrobé d'au moins un revêtement permettant la libération modifiée du PAa ; le diamètre moyen desdites microcapsules étant inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 μm , plus préférentiellement compris entre 50 et 600 μm , et, plus préférentiellement encore entre 80 et 400 μm ; caractérisée :

– en ce qu'elle comprend au moins 1000 microcapsules par dose ;

– et en ce que la quantité de PAa et le revêtement à libération modifiée sont tels qu'ils permettent une administration en une ou deux fois par jour à des fins analgésiques.

5 La forme médicamenteuse selon l'invention résout notamment le problème (P1) posé, à savoir celui de la dépendance des consommateurs vis-à-vis des PAa, de même que le problème incident (P5) mais non moins important du mésusage.

Elle satisfait aux objectifs fixés, de façon efficace, simple et économique, à l'aide de moyens physico-chimiques : mise en œuvre de microcapsules de PAa enrobées et de moyens de mésusage compatibles.

10 Tous ces éléments sont totalement inoffensifs pour l'utilisateur normal. Ce sont des composés pharmacologiquement neutres (inertes), approuvés par la pharmacopée et par les autorités de santé publiques chargées de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments.

De préférence, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend en 15 outre des moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide.

De préférence, la forme médicamenteuse selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du PA.

20 DESCRIPTION DETAILLÉE DE L'INVENTION

Selon un mode préféré de réalisation, l'invention concerne une forme médicamenteuse orale et solide, caractérisée en ce qu'au moins une partie du PA qu'elle comprend est contenu dans des microparticules et en ce qu'elle comporte, 25 d'une part, des moyens (a) permettant d'empêcher, ou tout au moins de rendre très difficile le broyage des microparticules contenant le PA, et d'autre part, des moyens (b) permettant de rendre très difficile le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide réalisée à des fins de mésusage.

De préférence, les moyens (a) anti-broyage sont :

30 – un surenrobage de protection des microparticules de PA ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- des propriétés viscoélastiques pour absorber l'énergie dissipée lors du broyage
- une faible force de cohésion pour favoriser la rupture du surenrobage et 35 non des microparticules
- une faible énergie de surface pour favoriser le glissement des microparticules lors du broyage,

- une aptitude à former une pâte sous fort cisaillement,
- et/ou des excipients à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules et aptes à contrarier, voire à empêcher le broyage des microparticules de PA.

5 Les moyens anti-broyage (a) préférés sont des particules recouvertes d'un surenrobage ayant des propriétés physico-chimiques spécifiques.

Selon un mode particulier de mise en œuvre de la forme médicamenteuse selon l'invention, au moins une partie des microparticules de PA sont des microparticules, de préférence des microcapsules, à libération modifiée de PA.

10 De manière remarquable, les microparticules de PA ont un diamètre moyen inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 microns et de préférence encore compris entre 100 et 600 microns.

Suivant une disposition particulièrement intéressante de l'invention concernant le cas où la forme médicamenteuse comprend des microparticules à libération modifiée de PA, le surenrobage de protection desdites microparticules est conçu de telle sorte qu'il permette, en cas de broyage, le maintien d'une libération non immédiate pour au moins une partie desdites microparticules à libération modifiée.

15 Avantageusement, le surenrobage de protection représente par exemple entre 1 et 60 %, de préférence entre 10 et 60 % en poids de la masse totale des microparticules contenant le PA.

On décrit ci-après un mode préféré de réalisation de la forme médicamenteuse selon l'invention, dans lequel le surenrobage de protection des microparticules de PA comprend :

- 25 (i) au moins un composé filmogène assurant la cohésion du surenrobage et au moins l'un des trois composés suivants :
- (ii) un lubrifiant/mottant
 - (iii) un composé viscoélastique
 - (iv) un plastifiant.

30 Le composé filmogène (i) a pour rôle d'assurer la cohésion du surenrobage. Le composé filmogène (i) est par exemple choisi parmi :

- les dérivés cellulosiques
- les dérivés acryliques
- et leurs mélanges

35 Le lubrifiant/mottant (ii) est sélectionné de telle sorte que, sous cisaillement, il soit apte à transformer la forme médicamenteuse solide en un système sur

lequel le broyage n'a pas ou peu de prise. L'agent lubrifiant/mottant (ii) est de préférence choisi dans le groupe comprenant :

- l'acide stéarique et les stéarates, de préférence les stéarates de calcium, de zinc ou de magnésium ;
- 5 – l'oxyde de magnésium ;
- les poloxamers ;
- le benzoate de sodium ;
- les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;
- les amidons, de préférence l'amidon de maïs ;
- 10 – le talc ;
- la silice colloïdale ;
- les cires, de préférence les huiles végétales hydrogénées, et plus préférentiellement encore les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les huiles de ricin hydrogénées ;
- 15 les béhénates de glycérol, les tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les macrogolglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de glycérol, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les
- 20 omégas 3 et leurs mélanges ;
- les bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et leurs mélanges ;
- et leurs mélanges.

Le rôle du lubrifiant/mottant (ii) est de limiter fortement, voire de supprimer
25 l'abrasion des microparticules contenant le PA lors de leur broyage mécanique. Le lubrifiant(ou glissant)/mottant (ii) rend difficile le broyage de la forme médicamenteuse multiparticulaire, en facilitant son écoulement réduisant ainsi la contrainte de cisaillement appliquée au produit. L'intérêt du lubrifiant (ou glissant)/mottant (ii) est de générer du glissement au paroi, le produit n'adhère
30 donc pas à la paroi du broyeur ce qui empêche la transmission de la contrainte de cisaillement au principe actif présent dans les microparticules.

L'agent visco-élastique (iii) a pour rôle de dissiper l'énergie mécanique de cisaillement afin de protéger les microparticules de PA. Cet agent viscoélastique (iii) est, par exemple, sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- 35 – les poly-N-vinylamides,
- les gommes bases,
- les alcools gras,

- les poly-N-vinyl-lactames,
- les alcools polyvinyliques (APV),
- les polyoxyéthylènes (POE),
- les polyéthylèneglycols (PEG),
- 5 – les polydextroses,
- les mono, di et polysaccharides hydrogénés,
- les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
- et leurs mélanges.

Le plastifiant (iv) a pour rôle d'accroître la résistance à la rupture du surenrobage. Le plastifiant (iv) est de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants :

- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
- les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate,
- 15 diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
- les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
- les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
- 20 – les adipates,
- les azélates,
- les benzoates,
- les huiles végétales, de préférence les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin et leurs mélanges ;
- 25 – les fumarates, de préférence le diéthylfumarate,
- les malates, de préférence le diéthylmalate,
- les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
- les succinates, de préférence le dibutylsuccinate,
- les butyrates,
- 30 – les esters de l'alcool cétylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- et leurs mélanges.

Suivant une variante, les excipients compris dans les moyens anti-broyage(a) peuvent être choisis parmi :

- les agents de compression
- et/ou les microbilles inertes

- et/ou les gommés-bases
- et/ou les agents viscoélastiques du type des agents viscoélastiques (iii) définis ci-dessus.

Les microbilles inertes sont avantageusement insolubles en milieu aqueux ou hydroalcoolique et sont incompressibles. Ces billes neutres supportent une partie des contraintes du broyage, protégeant ainsi les microparticules renfermant le PA. Elles rendent donc inefficaces les tentatives de broyage mécanique.

Pour empêcher l'autre préalable au mésusage, à savoir l'extraction liquide du PA, il est proposé, conformément à un mode de réalisation de l'invention de mettre en œuvre dans la forme médicamenteuse, des moyens (b) qui permettent d'accroître la viscosité du liquide au-delà de 100, de préférence 200, et, plus préférentiellement encore au delà de 500 mPa.s, et mieux encore 1000 mPa.s.

De préférence, les moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide comprennent des excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable. Avantageusement, les excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable, sont présents :

- dans et/ou sur des microparticules
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA,
- et/ou à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

Suivant une modalité préférée, les excipients "viscosifiants" sont aptes à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction selon une cinétique voisine de la cinétique d'extraction du PA contenu dans les microparticules, de façon à piéger le PA extrait dans le milieu visqueux.

Il est également du mérite de la demanderesse de proposer des moyens (b) viscosifiants efficaces à la fois dans le cas d'une extraction en phase aqueuse ou en solvant organique.

Au sens de l'invention, l'expression "cinétique voisine" signifie que la cinétique de l'augmentation de viscosité induite par les moyens (b) est, par exemple, sensiblement égale à 0,2-5 fois, de préférence à 0,3-3 fois, et, plus préférentiellement encore, à 0,3-2 fois la cinétique d'extraction du PA contenu dans les microparticules. En effet :

- si l'augmentation de viscosité est trop rapide, on peut extraire les microparticules de PA qui sont encore chargées ;

– si en revanche, la viscosification est trop lente, on peut libérer le PA en phase liquide et le récupérer avant que la viscosification n'ait lieu.

Ainsi, les excipients compris dans les moyens (b), sont de préférence choisis dans les groupes de polymères suivants :

- 5 – les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
- les polyoxyéthylènes (POE), et/ou
- les alcools polyvinyliques (APV)
- les polyvinylpyrrolidones (PVP), et/ou
- les gélatines, et/ou
- 10 – les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, carboxyméthyl-cellulose), et/ou
- les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et
- 15 – et leurs mélanges.

Avantageusement, les excipients constitutifs des moyens (b) sont des mélanges de composés hydrophiles et de composés hydrophobes, de manière à assurer une forte viscosité (supérieure à 100 mPa.s par exemple) du liquide d'extraction, qu'il soit aqueux ou organique.

- 20 De préférence, les moyens (b) viscosifiants sont sous forme de microparticules. Plus préférablement encore, ces microparticules de moyens (b) viscosifiants sont physiquement indiscernables des microparticules de PA, et ce afin de faire obstacle à leur tri par un moyen physique approprié. Les microparticules comprenant moyens (b) viscosifiants sont indiscernables des
- 25 microparticules de PA, notamment parce qu'elles sont de même taille et/ou de même densité et/ou même forme et/ou de même couleur.

- S'agissant de la quantité d'excipients viscosifiants compris dans les moyens (b), elle est aisément déterminable par l'homme du métier. Cette quantité correspond à la quantité minimale nécessaire pour viscosifier 10 ml de liquide
- 30 d'extraction à une valeur supérieure ou égale à 100 mPa.s.

Selon un autre mode de réalisation remarquable de l'invention, la forme médicamenteuse comprend :

- A. des microparticules de PA comprenant des moyens (a)
- B. et des microparticules d'excipients viscosifiants compris dans les moyens
- 35 (b).

Les proportions A-B sont déterminables par l'homme de l'art en fonction de la dose thérapeutique visée.

Les microparticules contenant le PA peuvent être des microcapsules à libération modifiée de PA, c'est à dire des microparticules enrobée par un film polymère déposé selon les techniques connues de l'homme de l'art. On consultera sur cette question par exemple l'article « formes pharmaceutiques nouvelles » de Buri, Puisieux, Doelker et Benoit, Lavoisier 1985, p175-227 .

A titre d'exemples de microparticules à libération modifiée de PA, on peut citer celles décrites dans les documents brevets suivants : EP-B-0 709 087 et WO-A-03/030878.

Suivant une première variante, la forme médicamenteuse selon l'invention, n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.

Suivant une deuxième variante, la forme médicamenteuse selon l'invention n'est pas transformable en une forme injectable.

Suivant une troisième variante, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend du PA à libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.

Suivant une quatrième variante, la forme médicamenteuse selon l'invention, l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

Naturellement, toute combinaison d'au moins deux de ces quatre variantes est comprise dans la présente invention.

De préférence, s'agissant d'une forme médicamenteuse comprenant au moins un PAa, celle-ci permet d'obtenir après une prise, un profil plasmatique défini comme suit :

	$C_{max} / C_{18h} \leq C_{max}^* / C_{18h}^*$
de préférence	$1,5 \times C_{max} / C_{18h} \leq C_{max}^* / C_{18h}^*$
et plus préférentiellement encore	$2,0 \times C_{max} / C_{18h} \leq C_{max}^* / C_{18h}^*$
avec	

- C_{18h} représentant la concentration plasmatique en PAa, 18h après la prise,
- C_{18h}^{*} représentant la concentration plasmatique en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C_{18h}, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa,
- C_{max} représentant la concentration plasmatique maximale en PAa après la prise,
- C_{max}^{*} représentant la concentration plasmatique maximale en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C_{max}, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa.

De préférence, cette forme médicamenteuse comprenant un PAa est conçue de telle sorte, et en particulier le revêtement des microcapsules, qu'elle

conduit à la diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max}, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, quel que soit l'état nourri ou à jeun des sujets, par rapport à une forme pharmaceutique à libération immédiate de PAa administrée à ce même échantillon de sujets, à une même dose ; ce qui permet d'assurer une plus faible variabilité de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique de la forme pharmaceutique.

L'une des caractéristiques de la forme médicamenteuse selon l'invention est ainsi définie au travers d'un test clinique de référence dans lequel la forme est administrée oralement à un échantillon de sujets humains, dans des conditions expérimentales qui peuvent être par exemple les suivantes : administration de la forme (gélule ou comprimé ou suspension) une fois par jour, à une dose donnée, après le petit déjeuner, à 20 volontaires sains au cours d'une étude en essais croisés. Les concentrations plasmatiques en PAa sont mesurées aux temps : 0 - 0,25 - 0,5 - 0,75 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 16 - 18 - 20 - 24 - 36 - 48 heures post-administration.

Ce test clinique définit l'invention par les propriétés pharmacocinétiques obtenues spécifiquement dans les conditions du test. Pour autant, l'invention n'est limitée à une mise en œuvre dans les conditions de ce test clinique de référence.

On définit le facteur f de diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max} comme étant le rapport de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max} de la forme pharmaceutique à libération immédiate de référence, à l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max} de la forme pharmaceutique selon l'invention, administrée à la même dose de PAa.

Avantageusement, le facteur (f) de diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max} est défini comme suit : $f \geq 1,05$; de préférence $f \geq 1,5$, et plus préférentiellement encore, f est compris entre 2,0 et 20.

Au sens de la présente invention, la modulation pic/vallée –MPV– moyenne du profil plasmatique d'un PA, est définie de la façon suivante : sur chacun des profils plasmatiques individuels, on mesure la concentration maximale individuelle c_{max}' et la concentration cT' , T heures après une administration orale unique. La MPV est la moyenne arithmétique des rapports individuels c_{max}'/cT' .

Pour un produit destiné à être administré quotidiennement au patient, T vaut 24 heures après l'administration unique. Si la concentration cT' (T=24h) est inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage utilisée et en dessous de la limite de détection de la méthode recommandée par la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique et/ou connue de l'homme de l'art, la concentration c_{24}' utilisée pour calculer la MPV sera remplacée par la concentration c_x' mesurée x

heures après administration orale, x étant l'heure la plus tardive à laquelle on peut mesurer une concentration supérieure à la limite de détection de la méthode utilisée. Dans ce cas, x est inférieur à 24 heures après administration unique. Par exemple, x est égal à 18h, ou à défaut 12h.

5 Pour un produit destiné à être administré bi-quotidiennement au patient, T vaut 12 heures en administration unique. Ici également, si la concentration cT' ($T=12h$) est inférieure à la limite de détection de la méthode de dosage utilisée et en dessous de la limite de détection de la méthode recommandée par la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique et/ou connue de l'homme de l'art, la
10 concentration $c_{12'}$ utilisée pour calculer la MPV sera remplacée par la concentration c_x mesurée x heures après administration orale, x étant l'heure la plus tardive à laquelle on peut mesurer une concentration supérieure à la limite de détection de la méthode utilisée. Dans ce cas, x est inférieur à 12 heures après administration unique.

15 La forme médicamenteuse selon l'invention est conçue de telle sorte qu'elle conduit, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, à une modulation pic/vallée moyenne des profils plasmatiques du PAa inférieure ou égale à la modulation pic/vallée moyenne du PAa du même échantillon de sujets ayant reçu une même dose d'une forme à libération immédiate de PAa.

20 Au sens de l'invention, la réduction de la modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est donnée, par exemple, par le facteur g de diminution de la modulation pic/vallée. Le facteur g est défini par le rapport de la modulation pic/vallée de la forme à libération immédiate de référence à la modulation pic/vallée de la forme concernée par l'utilisation selon l'invention.

25 De préférence, le facteur g de diminution de la modulation pic /vallée est tel que : $g \geq 1,05$; de préférence $g \geq 1,5$, et plus préférentiellement encore, g est compris entre 2,5 et 20.

Conformément à l'utilisation selon l'invention, l'enrobage ou la matrice de la forme pharmaceutique est conçu de telle sorte que l'administration orale de cette
30 forme, à un échantillon de sujets, conduise à une variabilité de la modulation pic/vallée des profils plasmatiques du PA, inférieure à la variabilité de la modulation pic/vallée du PA, du même échantillon de sujets ayant reçu une même dose d'une forme à libération immédiate de PA.

35 Au sens de l'invention, la réduction de la variabilité de la modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est donnée, par exemple, par le facteur g' de diminution l'écart type de la modulation pic /vallée. Le facteur g' est défini par le rapport de l'écart type de la modulation pic/vallée de la forme à

libération immédiate de référence à l'écart type de la modulation pic/vallée de la forme concernée par l'utilisation selon l'invention.

De préférence, le facteur g' de diminution de l'écart type de la modulation pic /vallée est tel que : $g' \geq 1,1$; de préférence $g' \geq 1,5$, et, plus préférentiellement encore g' est compris entre 2,5 et 20.

Cette forme médicamenteuse à libération modifiée de PAa est également conçue de telle sorte que les microcapsules, une fois ingérées, sont dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui garantit une vidange gastrique régulière et progressive des micro-unités, à l'état nourri comme à jeun, et donc in fine une libération du PAa dans sa fenêtre gastro-intestinale de bioabsorption.

Par "dose", on désigne au sens de l'invention la quantité de PAa contenue dans la forme médicamenteuse administrée par prise orale ;

Par "libération immédiate", on désigne dans le présent exposé, la libération par une Forme à Libération Immédiate (FLI) de la plus grande partie de la quantité de PAa en un temps relativement bref, par exemple :

- au moins 70 % du PAa sont libérés in vivo en une heure, de préférence en trente minutes, après l'ingestion orale.
- ou au moins 70 % du PAa sont libérés en 1 heure, de préférence en trente minutes, à tout pH compris entre 1,4 et 6,8 dans un test de dissolution in vitro.

Tous les profils de dissolution dont il est question dans le présent exposé, sont réalisés selon les indications de la pharmacopée européenne 4^{ème} édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK à 37°C et agité à 100 tours/min.

Par "libération modifiée", on désigne dans le présent exposé, la libération de PAa par une formulation pharmaceutique orale, s'effectuant in vivo à une vitesse inférieure à celle d'une "formulation à Libération immédiate" de référence FLI*. Une telle formulation à libération modifiée peut, par exemple, comprendre une phase à libération immédiate et une phase à libération lente. Des formulations à libération modifiées sont bien connues dans ce domaine ; voir par exemple Remington : The science and practice of pharmacy, 19^{ème} édition, Mack publishing Co. Pennsylvanie, USA. La libération modifiée peut être notamment une libération prolongée et/ou contrôlée, voire retardée.

Les paramètres pharmacocinétiques dont il est question dans la présente invention sont définis de la façon suivante. Après administration orale de la forme pharmaceutique à un échantillon de N sujets humains, on mesure le profil de

concentration plasmatique individuel sur chacun des patients, d'où l'on tire les paramètres pharmacocinétiques individuels : Tmax, Cmax, C18h :

- Tmax est le temps au bout duquel la concentration plasmatique atteint son maximum, Cmax.

5 – C18h est la concentration plasmatique 18 heures après l'administration.

A partir de ces paramètres individuels, l'homme de l'art calcule traditionnellement les valeurs moyennes de ces paramètres et leurs écarts types. On trouvera plus de détails sur la discussion de ces paramètres dans l'ouvrage : Pharmacokinetics and pharmacodynamic Data Analysis 3rd ed., J. Gabrielsson et
10 al., Kristianstads Bocktryckeri AB, Sweden, 2000.

La comparaison des paramètres C18h et C18h*, Cmax et Cmax* se fait de manière statistiquement significative, dans les mêmes conditions et à une même dose de PAa.

15 La modulation pic/vallée des profils de concentration plasmatique est définie par la moyenne du rapport Cmax / C18h du PAa.

L'expression "dispersées et individualisées" signifie que les microcapsules à base de PAa ne sont pas piégées dans une matrice lorsqu'elles arrivent dans l'estomac juste après leur ingestion. Les microcapsules se disséminent dans l'estomac après leur entrée dans ce dernier.

20 Avantageusement, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend des micro-granules à libération immédiate de PAa.

Les avantages secondaires de l'invention sont notamment les suivants :

- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, est telle que, une fois ingérée, le PAa qu'elle contient est libéré dans le tractus gastro-intestinal et bioabsorbé dans sa fenêtre d'absorption, même si celle-ci est étroite.

25

- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, garantit qu'une fois la forme pharmaceutique orale ingérée, le PAa qu'elle contient ne passera pas devant sa fenêtre de bioabsorption (!!!) sans être libéré.

- 30 – Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, garantit qu'une fois la forme pharmaceutique orale ingérée, le PAa qu'elle contient sera libéré indépendamment de l'état ouvert ou fermé du pylore.

- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour n'est pas ou peu sujette au phénomène de variabilité inter- et/ou intra-individuelle de la vidange gastrique et, in fine de l'absorption in vivo de PAa.

35

- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour est au moins aussi efficace que les formes une prise par jour à libération immédiate, en usage actuellement.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour et comprenant des microcapsules à libération modifiée de PAa, tire une partie
5 de ses avantages de la taille réduite ($\leq 1000 \mu\text{m}$) de ces microcapsules et leur grand nombre (e.g. au moins un millier par dose), ce qui permet une vidange gastrique progressive et bien contrôlée.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, permet d'accroître le Tmax des PAa ainsi que la durée pendant laquelle la
10 concentration plasmatique en PAa est supérieure à la concentration plasmatique minimale en PAa, en dessous de laquelle le PAa est thérapeutiquement inefficace.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, présente un profil de dissolution in vitro indépendant de la dose de PAa.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa est composée de microparticules
15 qui ont la même composition pondérale quelles que soient les doses de PAa.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, est adaptée à des patients ayant des difficultés à avaler, notamment à des enfants ou des nourrissons qui ne peuvent non seulement pas avaler mais qui, de
20 surcroît, nécessitent une adaptation de la dose administrée en fonction de leur poids.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, administrable une ou deux fois par jour, offre la possibilité de mélanger le PAa avec un ou plusieurs autres principes actifs dans une même forme orale, les temps de libération respectifs de ces
25 différents principes actifs pouvant être facilement ajustés, indépendamment les uns des autres.
- Cette forme pharmaceutique orale de PAa, peut exister sous diverses présentations galéniques, dont notamment : comprimé, sachet, suspension buvable, gélule...
- La forme galénique orale selon l'invention est constituée d'un grand nombre
30 (par exemple de l'ordre d'un à plusieurs milliers) de microcapsules (ou microgranules à libération immédiate de Paa, ou d'un mélange de plusieurs types de microcapsules ou microgranules), cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PAa dans tout le tractus
35 gastro-intestinal, et par suite un bon contrôle de la biodisponibilité et une meilleure efficacité.

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique de PAa constant.
- 5 – La sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée de PAa ("dose dumping"). Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite de
- 10 PAa. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PAa.
- Cette forme pharmaceutique n'induit pas de dégradation du PAa de départ et préserve le polymorphisme initial du PAa.
- Leur taille inférieure ou égale à 1000 μm ainsi que les caractéristiques de leur
- 15 enrobage éventuel permet aux microcapsules d'accroître leur temps de transit dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PAa devant sa fenêtre d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PAa.

Conformément à un premier mode de réalisation de l'invention, la forme

20 médicamenteuse est caractérisée en ce que 70% du PAa sont libérés entre 1 et 24h, de préférence 2 et 15h et plus préférentiellement 2 et 12h.

Avantageusement, cette forme médicamenteuse est caractérisée par un profil de dissolution in vitro de la forme pharmaceutique orale tel que, pour toute

25 valeur du temps t comprise entre 2h et $t(70\%)$, de préférence pour toute valeur du temps t comprise entre 1 h et $t(70\%)$, le pourcentage de PAa dissous est supérieur ou égal à $35\ t / t(70\%)$.

La composition du revêtement des microcapsules selon le premier mode de réalisation, correspond, avantageusement, à l'une des deux familles A et B suivantes :

- 30 – Famille A
 - 1A – au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
 - 35 • 2A – au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la

composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;

5 • 3A – au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;

10 • 4A – au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;

– Famille B :

15 • 1B – au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,

• 2B – au moins un polymère hydrosoluble,

• 3B – au moins un plastifiant,

20 • 4B – et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence constitué par au moins un tensioactif anionique et/ou au moins un tensioactif non ionique.

Selon une modalité préférée de l'invention, les familles A et B dans lesquelles sont choisies les constituants de la composition d'enrobage, sont les suivantes :

– Famille A

25 • 1A – éthylcellulose et/ou acétate de cellulose ;

• 2A – polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone ;

• 3A – huile de ricin ;

30 • 4A – sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, ester de sorbitan polyoxyéthyléné, dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénée, stéarate, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéarylfumarate, de préférence de sodium, béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;

– Famille B :

• 1B

35 – les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,

– les polymères acryliques non hydrosolubles,

- les polyvinylacétates,
- et leurs mélanges.
- 2B
 - les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
 - les polyacrylamides,
 - les poly-N-vinylamides,
 - les poly-N-vinyl-lactames,
 - les alcools polyvinyliques (APV),
 - les polyoxyéthylènes (POE),
 - les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
 - et leurs mélanges ;
- 3B
 - le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant :
glycérides acétylés, glycérylmonostéarate, glycéryl-triacétate, glycéryltributyrate,
 - les phthalates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctylphthalate,
 - les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
acétyltributylcitate, acétyltriéthylcitate, tributylcitate, triéthyl-citate,
 - les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - les huiles végétales,
 - les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
 - les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
 - les butyrates,
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - l'acide salicylique,
 - la triacétine,
 - les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - et leurs mélanges ;
- 4B

- les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés,
- les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- 5 – les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
- les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- 10 – les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
- le béhénate de glycérol,
- et leurs mélanges.

De préférence, la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche, dont la masse représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules.

D'autres détails et des exemples de compositions et de procédés d'obtention des microcapsules selon le premier mode de réalisation selon l'invention sont données dans le WO-A-03/084518 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence. Pour plus de données sur le plan qualitatif et quantitatif, s'agissant de la composition d'enrobage de famille A, on se référera

20 au brevet européen EP-B-0 709 087 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

Conformément à un deuxième mode de réalisation de l'invention, la forme médicamenteuse orale est telle que :

- 25 – la libération de PAa, est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération de PAa, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac ;
- à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée inférieure ou égale à 7 heures, de préférence inférieure ou égale à 5
- 30 heures, et plus préférentiellement encore comprise entre 1 à 5 heures,
- et le passage de pH 1,4 à pH 7,0, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.

Conformément au deuxième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique a un profil de dissolution in vitro qui peut être tel qu'indiqué ci

35 après :

- moins de 20 % du PAa sont libérés au bout de 2 heures à pH = 1,4 ;
- au moins 50 % du PAa sont libérés au bout de 16 heures à pH = 1,4.

Avantageusement, les microcapsules à libération modifiée de PAa, selon le deuxième mode de réalisation de l'invention, ont les spécificités suivantes :

- le revêtement permettant la libération modifiée de PAa comprend un matériau composite
- 5 • comportant :
- au moins un polymère hydrophile I porteur de groupements ionisés à pH neutre,
 - au moins un composé hydrophobe II ;
- 10 • représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules) ≤ 40 ; et
- leur diamètre moyen est inférieur à 2000 μm , et de préférence compris entre 50 et 800 μm et, plus préférentiellement encore, entre 100 et 600 μm .
- Selon une autre caractéristique avantageuse, le matériau composite I-II du revêtement permettant la libération modifiée de PAa, est tel que :
- 15 – le ratio pondéral II/I, est compris entre 0,2 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1,0,
- et le composé II hydrophobe est sélectionné parmi les produits cristallisés à l'état solide et ayant une température de fusion $T_{\text{fII}} \geq 40^\circ\text{C}$, de préférence $T_{\text{fII}} \geq 50^\circ\text{C}$, et plus préférentiellement encore $40^\circ\text{C} \leq T_{\text{fII}} \leq 90^\circ\text{C}$.
- 20 Selon un mode de mise en œuvre de prédilection, le polymère hydrophile I est choisi parmi :
- I.a les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle d'acide (méth)acrylique et leurs mélanges ;
 - I.b les dérivés de la cellulose, de préférence les acétates de celluloses, les phtalates de celluloses, les succinates de celluloses et leurs mélanges, et, plus

25 préférentiellement encore les phtalates d'hydroxypropylméthyl-celluloses, les acétates d'hydroxypropyl-méthylcelluloses, les succinates d'hydroxypropylméthylcelluloses et leurs mélanges ;
 - et leurs mélanges.
- 30 Les polymères I encore plus préférés sont des copolymères d'acide(méth)-acryliques et d'esters d'alkyle (e.g. alkyle en C1-C6) d'acide(méth)acrylique. Ces copolymères sont, par exemple, du type de ceux commercialisés par la société Röhm Pharma Polymers sous les marques déposées EUDRAGIT®, des séries L et S (comme par exemple les EUDRAGIT® L100, S100, L30 D-55 et L100-55).
- 35 Ces copolymères sont des copolymères entériques anioniques et solubles en milieu aqueux à des pH supérieurs à ceux rencontrés dans l'estomac.

Toujours selon le mode de mise en œuvre de prédilection, le composé II est choisi parmi le groupe de produits suivants :

- II.a – cires végétales prises à elles seules ou en mélanges entre-elles ;
- II.b – huiles végétales hydrogénées prises à elles seules ou en mélange entre-elles ;
- II.c – mono et/ou di et/ou tri esters du glycérol et d'au moins un acide gras ;
- II.d – mélanges de monoesters, de diesters et de triesters du glycérol et d'au moins un acide gras ;
- II.e – et leurs mélanges.

- 10 De manière plus préférée encore, le composé II est choisi parmi le groupe de produits suivants : huile hydrogénée de graines de coton, huile hydrogénée de graines de soja, huile de palme hydrogénée, béhénate de glycérol, huile de ricin hydrogénée, tristéarine, tripalmitine, trimyristine, cire jaune, matière grasse dure ou matière grasse utile comme bases de suppositoires, matières grasses laitières
- 15 anhydres, lanoline, palmitostéarate de glycerol, stéarate de glycérol, macrogolglycérides lauryliques, alcool cétylique, diisostéarate de polyglycérol, diéthylène glycol monostéarate, éthylène glycol monostéarate, Oméga 3 et tout mélange d'entre eux, de préférence dans le sous-groupe de produits suivants : huile hydrogénée de graines de coton, huile hydrogénée de graines de soja, huile
- 20 de palme hydrogénée, béhénate de glycérol, huile de ricin hydrogénée, tristéarine, tripalmitine, trimyristine et tout mélange d'entre eux.

En pratique et sans que cela ne soit limitatif, on préfère que le composé II soit choisi :

- dans le groupe de produits commercialisés sous les marques suivantes :
- 25 Dynasan®, Cutina®, Hydrobase®, Dub®, Castorwax®, Croduret®, Compritol®, Sterotex®, Lubritab®, Apifil®, Akofine®, Softtisan®, Hydrocote®, Livopol®, Super Hartolan®, MGLA®, Corona®, Protalan®, Akosoft®, Akosol®, Cremao®, Massupol®, Novata®, Suppocire®, Wecobee®, Witepsol®, Lanolin®, Incromega®, Estaram®, Suppoweiss®, Gelucire®, Precirol®, Emulcire®, Plurol
- 30 diisostéarique®, Geleol®, Hydrine®, Monthyle® et leurs mélanges ;
- ainsi que dans le groupe d'additifs dont les codes sont les suivants : E 901, E 907, E 903 et leurs mélanges ;
 - et, de préférence dans le groupe de produits commercialisés sous les marques suivantes : Dynasan® P60, Dynasan® 114, Dynasan® 116, Dynasan® 118,
- 35 Cutina® HR, Hydrobase® 66-68, Dub® HPH, Compritol® 888, Sterotex® NF, Sterotex® K, Lubritab® et leurs mélanges.

Selon une autre caractéristique intéressante de l'invention, le revêtement permettant la libération modifiée de PAa est exempt de talc.

Avantageusement, l'enrobage des microcapsules peut comprendre, outre les constituants essentiels I et II, d'autres ingrédients classiques et connus de l'homme du métier, tels que notamment :

- des colorants,
- des plastifiants comme par exemple le dibutylsébaçate,
- des composés hydrophiles, comme par exemple la cellulose et ses dérivés ou la polyvinylpyrrolidone et ses dérivés,
- et leurs mélanges.

Sans que cela ne soit limitatif et selon une forme de réalisation encore plus préférée, le revêtement des microcapsules à libération modifiée de PAa comprend une seule pellicule d'enrobage composite I-II.

D'autres détails et des exemples de compositions et de procédés d'obtention des microcapsules selon le second mode de réalisation selon l'invention sont données dans le WO-A-03/030878 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobage peut représenter, par exemple, au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité d'enrobage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe actif, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent que s'en trouver améliorés.

Selon un troisième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa. Chaque population de microcapsules à libération modifiée PAa, peut être conforme au premier ou au deuxième mode de réalisation de l'invention

Selon une variante -2i- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de dissolution différents, pour au moins une valeur de pH comprise entre 1,4 et 7,4.

Selon une variante -2ii- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa différent par leurs pH de déclenchement respectifs.

Selon encore une autre variante -2iii- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au troisième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins deux populations de microcapsules à libération modifiée de PAa différant par leurs temps de déclenchement respectifs.

5 Selon un quatrième mode de réalisation de l'invention, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend au moins une population de microcapsules à libération modifiée de PAa et au moins une population de microgranules à libération immédiate de PAa .

10 Selon une variante -2iv- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au quatrième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend :

- au moins une population de micro-granules à libération immédiate de PAa ;
- au moins une population P1 de microcapsules à libération modifiée de PAa, et
- au moins une population P2 de microcapsules à libération modifiée de PAa ;
- 15 - et, par ailleurs, les pH de déclenchement respectifs de P1 et de P2 diffèrent d'au moins 0,5 unité de pH, de préférence d'au moins 0,8 unités de pH, et, plus préférentiellement encore, d'au moins 0,9 unité de pH.

Avantageusement, les pH de déclenchement respectifs des différentes populations de microcapsules à libération modifiée de PAa, sont compris entre 5 et 7.

20 Selon une variante -2v- du deuxième mode de réalisation de l'invention combinée au quatrième mode de réalisation, la forme pharmaceutique orale selon l'invention comprend :

- au moins une population de micro-granules à libération immédiate de PAa ;
- 25 - au moins une population P1' de microcapsules à libération modifiée de PAa, dont le pH de déclenchement est égal à 5,5 ; et
- au moins une population P2' de microcapsules à libération modifiée de PAa, dont le pH de déclenchement est compris entre 6,0 inclus et 6,5 inclus.

Les populations P1, P2, P1' et P2' des variantes -2iv- et -2v- du 2ème mode de réalisation comprennent des microcapsules à libération modifiée de PAa, obtenues conformément au 2ème mode de réalisation de l'invention.

Pour illustrer les variantes selon lesquelles des microgranules à libération immédiate de PAa sont présentes dans la forme pharmaceutique selon l'invention, on peut préciser que ces variantes peuvent correspondre aux cas où cette forme pharmaceutique comprend par exemple au moins une population de microgranules à libération immédiate de PAa, dont le comportement dans un test

de dissolution in vitro est tel qu'au moins 80 % de PAa sont libérés en 1 heure à tout pH compris entre 1,4 et 7,4.

La forme médicamenteuse selon l'invention peut comprendre, outre des micro-unités constituées par des microcapsules à libération modifiée de PAa, des micro-unités de PAa autres que des microcapsules, à savoir des microgranules à libération immédiate de PAa et/ou d'un (d')autre(s) principe(s) actif(s) PA. Ces microgranules à libération immédiate sont, avantageusement non enrobées et peuvent être du même type que ceux utiles dans la préparation des microcapsules selon l'invention.

En outre, l'ensemble des micro-unités (microcapsules et éventuellement microgranules) constituant le médicament selon l'invention peut être formé par différentes populations de micro-unités, ces populations différant entre elles au moins par la nature du(ou des) principe(s) actif(s) autre(s) que le PAa contenu(s) dans ces micro-unités et/ou par la quantité de PAa ou en autre(s) principe(s) actif(s) éventuel(s) qu'elles contiennent et/ou par la composition du revêtement et/ou par le fait qu'elles sont à libération modifiée ou à libération immédiate.

Suivant une modalité particulière de mise en œuvre, la forme médicamenteuse selon l'invention se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 micro-unités contenant du PAa.

Suivant une autre modalité particulière de mise en œuvre, la forme médicamenteuse selon l'invention se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 microcapsules à libération modifiée de PAa.

Suivant une variante, la forme médicamenteuse selon l'invention comprend au moins une suspension de microcapsules de PAa dans une phase liquide aqueuse qui, de préférence, est saturée ou qui se sature en PAa au contact des microcapsules, le revêtement desdites microcapsules ayant, de préférence, une composition correspondant à l'une des deux familles A' et B' suivantes :

– Famille A'

- 1A' - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
- 2A' - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;

- 3A' - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;
- 4A' - au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;
- Famille B' :
 - 1B' – au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,
 - 2B' – au moins un polymère hydrosoluble,
 - 3B' – au moins un plastifiant,
 - 4B' – et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants :
 - les tensioactifs anioniques,
 - et/ou les tensioactifs non ioniques.
- En pratique, les familles A' et B' de composition d'enrobage sont e.g. les suivantes :
 - Famille A' :
 - 1A' – éthylcellulose et/ou acétate de cellulose ;
 - 2A' – polyacrylamide et/ou polyvinyl-pyrrolidone ;
 - 3A' – huile de ricin ;
 - 4A' – sel alcalin ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, esters de sorbitan polyoxyéthylénés, dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénée, stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, stéaryl fumarate, de préférence de sodium, béhénate de glycérol ; pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;
 - Famille B' :
 - 1B'
 - les dérivés non hydrosolubles de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés,
 - les polymères acryliques,
 - les polyvinylacétates,
 - et leurs mélanges.

- 2B'
 - les dérivés hydrosolubles de la cellulose,
 - les polyacrylamides,
 - les poly-N-vinylamides,
 - 5 – les poly-N-vinyl-lactames,
 - les alcools polyvinyliques (APV),
 - les polyoxyéthylènes (POE),
 - les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
 - et leurs mélanges ;
- 10 • 3B '
 - le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant :
glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryl-triacétate,
glycéroltributyrate,
 - 15 – les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
dibutylphtalate, diéthylphtalate, diméthylphtalate, dioc-tylphtalate,
 - les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
acétyltributylcitraate, acétyltriéthylcitraate, tributylcitraate, triéthyl-citraate,
 - les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant :
diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - 20 – les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - les huiles végétales,
 - les fumarates de préférence le diéthylfumarate,
 - 25 – les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - les succinates ; de préférence le dibutylsuccinate,
 - les butyrates,
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - 30 – l'acide salicylique,
 - la triacétine,
 - les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
 - l'huile de ricin (celle-ci étant particulièrement préférée),
 - et leurs mélanges ;
- 35 • 4B'
 - les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique
et/ou oléique étant préférés,

- les huiles polyoxyéthylénées de préférence l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée,
- les copolymères polyoxyéthylène-polyoxypropylène,
- les esters de sorbitan polyoxyéthylénés,
- 5 – les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés,
- les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc,
- les stéaryl fumarates, de préférence de sodium,
- le béhénate de glycérol,
- 10 – et leurs mélanges.

Suivant une modalité intéressante de cette variante, dans laquelle la forme médicamenteuse est en suspension, il est prévu que cette suspension comprenne des moyens (b) comportant des excipients "viscosifiants", qui se présentent sous forme de particules enrobées chacune par au moins une pellicule hydrophobe.

- 15 Cette pellicule hydrophobe comprend par exemple au moins un produit choisi dans le groupe comprenant les polymères insolubles dans les liquides du tractus.

Cette variante permet, lors d'une utilisation normale, que ces agents viscosifiants restent encapsulés et donc inactifs. En cas de mésusage faisant intervenir un broyage, la pellicule hydrophobe de ces agents viscosifiants se fissure, ceux-ci sont alors libérés et peuvent exprimer leur fonction en entraînant une augmentation significative de la viscosité, coupant court à tout mésusage par injection.

20 Avantageusement, le revêtement d'enrobage (contrôlant la diffusion du PAa) des microcapsules de la suspension est constitué par une seule couche.

Cette suspension comporte e.g. :

- 30 à 95 % en poids, de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement de solution aqueuse),
- 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

30 En pratique, la quantité de phase liquide solvant (de préférence solution aqueuse) de PAa est préférablement telle que la proportion de PAa dissoute et provenant des microcapsules soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse totale de PAa contenue dans les microcapsules.

35 De préférence, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en PAa consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

Une alternative pour cette suspension est que la saturation en PAa s'opère au moyen du PAa contenu dans les microcapsules.

Une autre alternative pour cette suspension est que la phase liquide soit au moins en partie, de préférence totalement, saturée en PAa à l'aide de PAa non encapsulé. Une autre alternative pour cette suspension est qu'elle soit présentée
5 sous forme de poudre pour suspension buvable à reconstituer : la poudre contient tous les éléments de la suspension décrits ci-dessus hormis l'eau (ou la phase liquide) qui est ajoutée par l'utilisateur.

Au-delà des formes liquides, la forme médicamenteuse selon l'invention
10 peut se présenter sous forme de sachet de poudre de microcapsules, de comprimé obtenu à partir de microcapsules, ou de gélule contenant des microcapsules.

Selon un autre de ses aspects, l'invention englobe également l'utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies supra et
15 éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis supra, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres, de gélules ou de suspensions.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention englobe également
20 l'utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies supra et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis supra, pour la préparation d'une forme pharmaceutique orale microparticulaire, thérapeutiquement sûre, conçue de telle sorte qu'une fois ladite forme pharmaceutique ingérée, les microcapsules qu'elle comprend sont
25 dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui permet à ces microcapsules d'être soumises à une vidange gastrique régulière et progressive, que le patient soit nourri ou à jeun lors de la prise, garantissant ainsi une libération de PAa dans sa fenêtre de bioabsorption.

30 Le PA mis en oeuvre appartient par exemple à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.

35 Plus précisément encore, le PA mis en oeuvre est choisi parmi les composés suivants : Acétorphine, Acétylalphaméthylfentanyl, Acétyldihydrocodéine, Acétylméthadol, Alfentanil, Allylprodine,

Alphacétylméthadol, Alphaméprodine, Alphaméthadol, Alphaméthylfentanyl, Alpha-méthylthiofentanyl, Alphaprodine, Aniléridine, Atropine, Benzéthidine, Benzylmorphine, Béta-hydroxyfentanyl, Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl, Bétacétylméthadol, Bétaméprodine, Bétaméthadol, Bétaprodine, Bezitramide, 5 Buprénorphine, Butyrate de dioxaphétyl, Cannabis, Cétobémidone, Clonitazène, Codéine, Coca, Cocaïne, Codoxime, Concentré de paille de pavot, Désomorphine, Dextromoramide, Dextropropoxyphène, Diampromide, Diéthylthiambutène, Difénoxine, Dihydrocodéine, Dihydroétorphine, Dihydromorphine, Diménoxadol, Dimépheptanol, Diméthylthiambutène, Diphénoxylate, Dipipanone, Drotébanol, 10 Ecgonine, Ephédrine, Ethylméthylthiambutène, Ethylmorphine, Etonitazène, Etorphine, Etoxéridine, Fentanyl, Furéthidine, Héroïne, Hydrocodone, Hydromorphinol, Hydromorphone, Hydroxypéthidine, Isométhadone, Lévométhorphane, Lévomoramide, Lévophénacylmorphane, Lévorphanol, Meperidine, Métazocine, Méthadone, Méthyldésorphine, Méthyldihydromorphine, 15 Méthylphénidate, Méthyl-3-thiofentanyl, Méthyl-3-fentanyl, Métopon, Moramide, Morphéridine, Morphine, MPPP, Myrophine, Nicocodine, Nicodicodine, Nicomorphine, Noracyméthadol, Norcodéine, Norlévorphanol, Norméthadone, Normorphine, Norpipanone, Opium, Oxycodone, Oxymorphone, Para-fluorofentanyl, PEPAP, Pentazocine, Péthidine, Phénampromide, Phénazocine, 20 Phénomorphane, Phénopéridine, Pholcodine, Piminodine, Piritramide, Proheptazine, Propranolol, Propéridine, Propiram, Racéméthorphane, Racémoramide, Racémorphane, Réimifentanil, Sufentanil, Thébacone, Thébaïne, Thiofentanyl, Tilidine, Trimépéridine et leurs mélanges.

Avantageusement, le PAa est sélectionné parmi les opiacés, et, plus 25 particulièrement dans le groupe comprenant les composés suivants :

Anileridine, Acétorphine, Acétylalphaméthylfentanyl, Acétyldihydrocodéine, Acétylméthadol, Alfentanil, Allylprodine, Alphacétylméthadol, Alphaméprodine, alphaprodine, Alphaméthadol, Alphaméthylfentanyl, Alpha- méthylthiofentanyl, Alphaprodine, Aniléridine, Atropine, Butorphanol, Benzéthidine, Benzylmorphine, 30 Béta-hydroxyfentanyl, Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl, Bétacétylméthadol, Bétaméprodine, Bétaméthadol, Bétaprodine, Bezitramide, Buprénorphine, Butyrate de dioxaphétyl, Clonitazène, Cyclazocine, Cannabis, Cétobémidone, Clonitazène, Codéine, Coca, Cocaïne, Codoxime, Concentré de paille de pavot, dézocine, diménoxadol, dioxaphétylbutyrate, dipipanone, Désomorphine, 35 Dextromoramide, Dextropropoxyphène, Diampromide, Diéthylthiambutène, Difénoxine, Dihydrocodéine, Dihydroétorphine, Dihydromorphine, Diménoxadol, Dimépheptanol, Diméthylthiambutène, Diphénoxylate, Dipipanone, Drotébanol,

- Eptazocine, Ethoheptazine, Ethylméthylthiambutène, éthylmorphine, étonitazène, Ecgonine, Ephédrine, Ethylméthylthiambutène, Ethylmorphine, Etonitazène, Etorphine, Etoxéridine, Fentanyl, Furéthidine, Héroïne, Hydrocodone, Hydromorfinol, Hydromorphone, Hydroxypéthidine, Isométhadone,
- 5 Kétobemidone, Levallorphane, Iofentanil, Lévométhorphane, Lévomoramide, Lévo-phénacymorphane, Lévorphanol, Meptazinol, Mèpéridine, Métazocine, Méthadone, Méthyl-désorphine, Méthyldihydromorphine, Méthylphénidate, Méthyl-3-thiofentanyl, Méthyl-3-fentanyl, Métopon, Moramide, Morphéridine, Morphine, MPPP, Myrophine, Nalbuphine, Narceine, Nicomorphine, Norlévorphanol,
- 10 Norméthadone, Nalorphine, Normorphine, Nicocodine, Nicodicodine, Nicomorphine, Noracyméthadol, Norcodéine, Norlévorphanol, Norméthadone, Normorphine, Norpipanone, Opium, Oxycodone, Oxymorphone, Papaveretum, Phénadoxone, Phénopéridine, Promédol, Propéridine, Propiram, Propoxyphène Para-fluorofentanyl, PEPAP, Pentazocine, Péthidine, Phénampromide,
- 15 Phénazocine, Phénomorphane, Phénopéridine, Pholcodine, Piminodine, Piritramide, Proheptazine, Propranolol, Propéridine, Propiram, Racéméthorphane, Racémoramide, Racémorphane, Rémifentanil, Sufentanil, Thébacone, Thébaïne, Thiofentanyl, Tilidine, Trimépidine, Tramadol, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés et les mélanges de ces composés et/ou de leurs
- 20 sels.

Les formes médicamenteuses orales selon l'invention, peuvent comprendre au moins un autre principe actif différent d'un PAa. L'abréviation PA désignera ci-après indifféremment un ou plusieurs principes actifs différents d'un PAa.

- La libération in vivo ou vitro du PA peut être immédiate ou modifiée. Le PA
- 25 peut être contenu dans des microgranules à libération immédiate du PA ou dans des microcapsules à libération modifiée du PA.

- Ce PA peut être choisi, entre autres, dans le groupe comprenant les antidépresseurs amphétamines, anorexigènes, antalgiques, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques,
- 30 benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants, anti-inflammatoires, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés et les mélanges de ces composés et/ou de leurs sels.

- A titre d'exemples d'anti-inflammatoires, on peut citer par exemple :
- 35 ibuprofène, acétaminophène, diclofénac, naproxène, bénomaxprofène, flurbiprofène, fénoprofène, flubufène, kétoprofène, indoprofène, piroprofène, carprofène, oxaprozine, pramoprofène, muroprofène, trioxapropène, suprofène,

amineoprophène, acide tiaprofénique, fluprofène, acide bucloxiq, indométhacine, sulindac, tolmétine, zomépirac, tiopinac, zidométacine, acémétacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, acide méfénamique, acide méclofénamique, acide flufénamique, acide niflumique, acide tolfénamique, diflurisal, flufénisal, piroxicam, 5 sudoxicam or isoxicam, les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés et les mélanges de ces composés et/ou de leurs sels.

Conformément à une modalité intéressante de l'invention, la forme médicamenteuse comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de libération différents suivant le facteur de similarité f2.

10

Les exemples non limitatifs qui suivent permettent de mieux comprendre l'invention et de faire ressortir ses avantages.

DESCRIPTION DES FIGURES

15

La Figure 1 représente le profil de dissolution dans un test de référence (% de dissolution D en fonction du temps T) in vitro des microparticules sans surenrobage de protection de l'exemple 1.

La Figure 2 représente le profil de dissolution dans le test de référence (% de dissolution D en fonction du temps T) in vitro des microparticules avec 20 surenrobage de protection de l'exemple 2, avant broyage.

La Figure 3 représente le profil de dissolution dans le test de référence (% de dissolution D en fonction du temps T) in vitro des microparticules avec surenrobage de protection de l'exemple 2, après broyage.

La Figure 4 représente le profil d'augmentation de la viscosité V en mPa.s en fonction du temps T en heures, des microparticules d'agents viscosifiants de l'exemple 3, mises en présence d'eau.

La Figure 5 représente les profils de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) d'un comprimé intact et du comprimé broyé et à pH 1,4. Légende : -■- Comprimé intact, -□- Comprimé broyé. 30

La Figure 6 représente les profils de libération (% en poids de PAa en fonction du temps en heures) des microcapsules intactes et broyées à pH 1,4. Légende : -▲- microcapsules anti-mésusage ; -Δ- microcapsules anti-mésusage broyées.

35

Le test de dissolution de référence dans les exmples qui suivent, est un test de dissolution in vitro réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne

4ème édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37°C et agité à 100 tours/min.

- 5 Dans certains des exemples suivants, la metformine est utilisée comme principe actif modèle. L'hydrochlorate de metformine a une solubilité et une stabilité comparables à l'hydrochlorate d'oxycodone.

Exemple 1 : Préparation de microparticules d'acyclovir (principe actif modèle)

10 Etape 1 : Granulé

- 45 g d'acyclovir, 25 g de PEG 40-huile de ricin hydrogénée et 30 g de Povidone sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 100 et 200 µm) dans un appareil
15 à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

- 50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 6,5 g d'éthylcellulose, 0,5 g d'huile de ricin, 0,5 g de PEG40-huile de ricin hydrogénée
20 (BASF) et 2,5 g de povidone dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

- Le diamètre moyen des microparticules obtenues est de 180 µm. Ces microparticules sont quasiment sphériques et libèrent leur contenu sur environ 8 heures dans le test de dissolution de référence. (Figure 1).

25

Exemple 2 : Surenrobage des microparticules d'Acyclovir de manière à minimiser leur sensibilité au broyage.

- 10 g d'éthylcellulose, 25 g de PEG 6000 et 5 g de stéarate de magnésium sont dispersés dans une dans 160 g d'isopropanol. Cette dispersion est ensuite
30 pulvérisée sur 40 g de microparticules obtenues à l'issue de la deuxième étape de l'exemple 1.

Dans cet exemple, la couche (ou surenrobage) de protection ne modifie pas la cinétique de libération du PA dans le test de dissolution de référence (Figure 2).

Le diamètre moyen des microparticules obtenues est de 250 µm.

- 35 Lors du cisaillement de ces objets par exemple dans un mortier, la couche contenant l'éthylcellulose, le PEG 6000 et le Stearate de magnésium protègent la particule de principe actif en réduisant les effets du cisaillement.

La cinétique de libération dans le test de dissolution de référence des microparticules après broyage, reste prolongée et pratiquement identique aux microparticules de départ (Figure 3).

5 **Exemple 3 : Préparation de microparticules d'agents viscosifiants.**

500 g de polyoxyéthylène, 80 g d'hydroxypropylcellulose et 20 g d'ethylcellulose sont dispersés dans un mélange acétone/isopropanol (60/40 m/m).

10 Cette solution est ensuite pulvérisée sur 400 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 100 et 200 μm) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1. Le diamètre moyen des microparticules obtenues est de 260 μm .

2,5 g de microparticules ainsi obtenues sont introduites dans 100 g d'eau.

15 La viscosité à 25°C au cours du temps est donnée en Figure 4. A l'équilibre, la solution obtenue a une viscosité de l'ordre de 3000 mPa.s. Une solution aussi visqueuse ne peut pas être injectée.

La cinétique de montée en viscosité est comparable à la cinétique de libération des microparticules de PA obtenues en exemple 1 et 2.

Exemple 4 :

20 La forme pharmaceutique finale selon l'invention est la combinaison des microparticules préparées en exemple 2 et en exemple 3. Ces deux types de microparticules sont physiquement indiscernables (même taille, forme, densité...).

Ces microparticules sont protégées d'un usage abusif car elles :

- Conservent une libération prolongée du PA même après broyage ;
- 25 – Augmentent très fortement la viscosité d'une solution aqueuse ayant servi à extraire le PA des microparticules.

Contre-Exemple 1 : Comprimés selon l'art antérieur

30 Des comprimés de metformine sont réalisés suivant l'US-B-5,656,295, Exemples 3-4, colonne 10, lignes 20 à 63, en remplaçant l'oxycodone par la metformine.

Contre-Exemple 2 : Broyage des comprimés selon l'art antérieur

35 Un comprimé du contre-exemple 1 est placé dans un mortier en verre et broyé. Le comprimé broyé est testé dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C est sous une agitation de 75 tours par minute dans les milieux suivant : i) solution d'HCl à pH 1,4.

On constate que la libération de la metformine est quasi immédiate lorsque le comprimé a été préalablement broyé. Les profils de dissolution sont différents suivant le test du facteur de similarité f_2 : $f_2 < 50$. (voir figure 5).

5 **Exemple 5 : Exemple selon l'invention**

Une solution de 755g de Metformine, 55,5g de PVP, et 3889g d'eau est pelliculée sur 216g des supports neutres de cellulose. 455g de granulés Metformine sont pelliculés avec un mélange 147g d'ethocel 20P, 7,35g de PVP, 7,35g de cremophor RH 40, 34,3g d'huile de ricin, 2,254 kg d'isopropanol. Les
10 microcapsules sont ensuite séchées et tamisées sur 500 μ m.

Un mélange de 14,2g d'ethocel 20P, 1,5g de triéthylcitrate (TEC), 7,1g de stéarate de magnésium, 3,51g de PEG 6000 et 284g d'éthanol est pelliculé sur 55g des microcapsules obtenues précédemment. Les microcapsules sont ensuite
15 séchées et tamisées sur 500 μ m.

15 **Exemple 6 : Broyage des microcapsules selon l'invention**

400mg de microcapsules de l'exemple 5 sont placés dans un mortier en verre et broyés. Les microcapsules sont récupérées et testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C est sous une agitation de 75 tours
20 par minute dans une solution d'HCl à pH 1,4. La figure 6 représente les profils de libération des microcapsules broyées et des microcapsules intactes. On constate que dans ce cas le profil de libération de la metformine reste prolongée et quasi identique au profil de microcapsules non broyées de l'exemple 5. Les profils de dissolution sont semblables suivant le test du facteur de similarité f_2 : $f_2 > 50$.

25

Exemple 7 : Mélange viscosifiant :

La facilité d'aspiration de différents agents viscosifiants utilisés seuls ou en mélange est reportée dans le tableau 1. La facilité d'aspiration a été évaluée sur des seringues à insuline d'un volume de 1 ml, à travers une aiguille (29G, ~0,33mm x 15mm). L'aspiration a été réalisée avec un filtre stérile en coton planté
30 en bout d'aiguille. Le milieu est considéré comme non pompable si le temps nécessaire pour aspirer 1mL est supérieur à 5 min.

Tableau 1

Composé/ Solvant	Eau	Vodka	Ethanol 99%
A =Rhodigel (40mg/1mL)	Non pompable	Non pompable	pompable (insoluble)
B= Ethocel 100P (40mg/1mL)	pompable (insoluble)	pompable (insoluble)	Non pompable
C= Natrosol 250 HHX (40mg/1mL)	Non pompable	Non pompable	pompable (insoluble)
Mélange ABC (3x40= 120mg/1mL)	Non pompable	Non pompable	Non pompable

Les agents viscosifiants pris séparément ne sont pas solubles et visqueux dans tous les solvants. Le mélange des agents viscosifiants permet d'atteindre des viscosités suffisantes pour que le système ne soit pas pompable dans les trois milieux considérés.

Exemple 8 : Exemple selon l'invention de particules d'agents viscosifiants à incorporer dans une formulation sachet ou suspension en vue d'éviter le mésusage par injection d'une suspension.

6g de PVP, 30g de Rhodigel, 30g d'Ethocel 100P, et 30g de Natrosol 250 HHX sont granulés avec une solution d'éthanol. 1g de triéthyl citrate sont ajoutés sous agitation à une solution de 8g d'Ethocel 07P, 2,1g d'alcool stéarylique, et 110g d'éthanol à 70°C. Après homogénéisation, la solution est ensuite pulvérisée sur 50g de granulés obtenus précédemment.

Le comportement rhéologique après dispersion dans l'eau des granulés pelliculés sous la forme intacte et après broyage est reporté dans le tableau 2 :

Tableau 2

	Granulé pelliculé (50mg/1mL) Non broyé	Granulé pelliculé (50mg/1mL) Broyé
Dispersion dans l'eau :	Non visqueux	Visqueux, Non pompable

L'association de ces particules avec les microcapsules de PAa permet :

- de traiter correctement les patients en leur proposant une suspension facile à avaler

- de lutter contre le mésusage pour une augmentation drastique de la viscosité après broyage et mise en suspension .

Exemple 9 : Exemple selon l'invention d'une combinaison

- 5 Un mélange de 65g de paracétamol, 10g de talc et 5,5g de PVP, et 350g d'eau est pelliculé sur 22g de supports neutres de cellulose. Un mélange de 14,2g d'ethocel 20P, 5,1g de PEG 6000, 1,5g de triéthylcitrate et 284g d'éthanol est pelliculé sur 55g des microcapsules obtenues précédemment. Les microcapsules sont ensuite séchées et tamisées sur 500µm.
- 10 Une gélule est remplie avec le mélange suivant : 300mg des microcapsules de paracétamol précédemment obtenues, 15mg de microcapsules de l'exemple 5 et 3mg de stéarate de magnésium. Dans le mélange ainsi formé les microcapsules de paracétamol et de metformine sont indiscernables en taille, en forme, ou en couleur.
- 15 Ces microcapsules de paracétamol sont à libération immédiate IR. En cas de broyage dans le cadre d'une tentative de mésusage, ces microcapsules de paracétamol n'offrent aucune résistance au broyage, alors que les microcapsules de metformine selon l'invention sont protégées par leur surenrobage (cf exemple 5 supra)

REVENDEICATIONS

1. Forme médicamenteuse orale et solide, comprenant des moyens anti-mésusage et au moins un principe actif (PA), caractérisée en ce que au moins une
5 partie du PA est contenue dans des microparticules et caractérisée en ce que les moyens anti-mésusage comprennent des moyens (a) anti broyage prévus pour permettre aux microparticules de PA de résister au broyage, de manière à éviter le mésusage.
- 10 2. Forme médicamenteuse selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend des moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide.
3. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications
15 précédentes, caractérisée en ce que les moyens (a) anti-broyage sont :
– un surenrobage de protection des microparticules de PA ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes :
 ◦ des propriétés viscoélastiques pour absorber l'énergie dissipée lors du broyage
20 ◦ une faible force de cohésion pour favoriser la rupture du surenrobage et non des microparticules
 ◦ une faible énergie de surface pour favoriser le glissement des microparticules lors du broyage,
 ◦ une aptitude à former une pâte sous fort cisaillement,
25 – et/ou des excipients à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules et aptes à contrarier, voire à empêcher le broyage des microparticules de PA.
4. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications
30 précédentes, caractérisée en ce que au moins une partie des microparticules de PA sont des microparticules à libération modifiée de PA, de préférence des microcapsules à libération modifiée de PA.
- 35 5. Forme médicamenteuse selon les revendications 3 et 4, caractérisée en ce que le surenrobage de protection des microparticules à libération modifiée de PA est conçu de telle sorte qu'il permette, en cas de broyage, le maintien d'une

libération non immédiate pour au moins une partie desdites microparticules à libération modifiée de PA.

6. Forme médicamenteuse selon la revendication 3 ou 5, caractérisée en ce que le surenrobage de protection des microparticules de PA comprend :
- 5 (i) au moins un composé filmogène assurant la cohésion du surenrobage, et au moins l'un des trois composés suivants :
- (ii) un lubrifiant/mottant,
- (iii) un composé viscoélastique,
- 10 (iv) un plastifiant.
7. Forme médicamenteuse selon la revendication 6, caractérisée en ce que le composé filmogène (i) est choisi parmi :
- 15 – les dérivés cellulosiques
- les dérivés acryliques
- et leurs mélanges
8. Forme médicamenteuse selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent lubrifiant/mottant (ii) est choisi dans le groupe comprenant :
- 20 – l'acide stéarique et les stéarates, de préférence les stéarates de calcium, de zinc ou de magnésium ;
- l'oxyde de magnésium ;
- les poloxamers ;
- le benzoate de sodium ;
- 25 – les tensioactifs anioniques, cationiques ou non-ioniques ;
- les amidons, de préférence l'amidon de maïs ;
- le talc ;
- la silice colloïdale ;
- les cires, de préférence les huiles végétales hydrogénées, et plus
- 30 préférentiellement encore les huiles de coton hydrogénées, les huiles de soja hydrogénées, les huiles de palme hydrogénées, les huiles de ricin hydrogénées ; les béhénates de glycérolles tristéarines, les tripalmitines, les trimyristines, les cires jaunes, les graisses dures, les matières grasses laitières anhydres, les lanolines, les palmitostéarates de glycérol, les stéarates de glycérol, les
- 35 macroglycérides d'acide laurique, les alcools cétyliques, les diisostéarates de glycérol, les monostéarates de diéthylène glycol, les monostéarates d'éthylène, les oméga 3, et leurs mélanges ;

- les bases grasses pour suppositoires comprenant la glycérine, les triglycérides, les huiles de théobroma, les beurres de cacao et leurs mélanges ;
 - et leurs mélanges.
- 5 9. Forme médicamenteuse selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent viscoélastique (iii) est sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- les poly-N-vinylamides,
 - les gommes bases,
 - les alcools gras,
 - 10 – les poly-N-vinyl-lactames,
 - les alcools polyvinyliques (APV),
 - les polyoxyéthylènes (POE),
 - les polyéthylèneglycols (PEG),
 - les polydextroses,
 - 15 – les mono, di et polysaccharides hydrogénés,
 - les polyvinylpyrrolidones (PVP) (ces dernières étant préférées),
 - et leurs mélanges.
- 20 10. Forme médicamenteuse selon la revendication 6, caractérisée en ce que le plastifiant (iv) est sélectionné dans le groupe de produits suivants :
- le glycérol et ses esters, de préférence dans le sous-groupe suivant : glycérides acétylés, glycérolmonostéarate, glycéryltriacétate, glycéroltributyrate,
 - les phtalates, de préférence dans le sous-groupe suivant : dibutylphthalate, diéthylphthalate, diméthylphthalate, dioctyl-phthalate,
 - 25 – les citrates, de préférence dans le sous-groupe suivant : acétyltributylcitate, acétyltriéthylcitate, tributylcitate, triéthyl-citate,
 - les sébaçates, de préférence dans le sous-groupe suivant : diéthylsébaçate, dibutylsébaçate,
 - les adipates,
 - 30 – les azélates,
 - les benzoates,
 - les huiles végétales, de préférence les huiles de coton, les huiles de soja, les huiles de palme, les huiles de ricin, et leurs mélanges ;
 - les fumarates, de préférence le diéthylfumarate,
 - 35 – les malates, de préférence le diéthylmalate,
 - les oxalates, de préférence le diéthylloxalate,
 - les succinates, de préférence le dibutylsuccinate,

- les butyrates,
- les esters de l'alcool cétylique,
- la triacétine,
- les malonates, de préférence le diéthylmalonate,
- 5 – et leurs mélanges.

11. Forme médicamenteuse selon la revendication 3, caractérisée en ce que les excipients compris dans les moyens anti-broyage(a) sont choisis parmi :

- les agents de compression
- 10 – et/ou les microbilles inertes
- et/ou les gommes-bases
- et/ou les agents viscoélastiques du type de ceux définis ci-dessus dans la revendication 9.

15 12. Forme médicamenteuse selon la revendication 2, caractérisée en ce que les moyens (b) prévus pour éviter le mésusage du PA après une éventuelle extraction liquide comprennent des excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable.

20 13. Forme médicamenteuse selon la revendication 12, caractérisée en ce que les excipients "viscosifiants" aptes à augmenter la viscosité du liquide d'extraction de manière à contrarier le mésusage notamment par voie injectable, sont présents :

- 25 – dans et/ou sur des microparticules
- et/ou dans un surenrobage de tout ou partie des microparticules de PA,
- et/ou à l'état libre, c'est à dire non contenus dans, ni supportés par des microparticules.

30 14. Forme médicamenteuse selon la revendication 12 ou 13, caractérisée en ce que les excipients "viscosifiants" sont aptes à augmenter la viscosité du liquide utilisé pour l'éventuelle extraction selon une cinétique voisine de la cinétique d'extraction du PA contenu dans les microparticules, de façon à piéger le PA extrait dans le milieu visqueux.

15. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que les excipients compris dans les moyens (b), sont choisis dans les groupes de polymères suivants :
- les polyacides acryliques et leurs dérivés, et/ou
 - 5 – les polyoxyéthylènes (POE), et/ou
 - les alcools polyvinyliques (APV)
 - les polyvinylpyrrolidones (PVP), et/ou
 - les gélatines, et/ou
 - les dérivés de la cellulose (e.g. hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose,
 - 10 hydroxyéthylcellulose, carboxyméthyl-cellulose), et/ou
 - les polysaccharides, de préférence dans le sous-groupe comprenant : l'alginate de sodium, les pectines, les guar, les xanthanes, les carraghénanes, les gellanes et
 - et leurs mélanges.
- 15
16. Forme médicamenteuse selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend des moyens (b) comportant des excipients "viscosifiants", qui se présentent sous forme de particules enrobées chacune par au moins une pellicule hydrophobe.
- 20
17. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme sèche administrable par aspiration nasale.
- 25
18. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle n'est pas transformable en une forme injectable.
- 30
19. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend du PA à libération immédiate et/ou du PA à libération modifiée.
- 35
20. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extraction du PA par mastication et/ou broyage n'est pas efficace.

21. Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : amphétamines, analgésiques, anorexigènes, antalgiques, antidépresseurs, antiépileptiques, antimigraineux, antiparkinsoniens, antitussifs, anxiolytiques, barbituriques, benzodiazépines, hypnotiques, laxatifs, neuroleptiques, opiacés, psychostimulants, psychotropes, sédatifs, stimulants.

22. Forme médicamenteuse selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre est choisi parmi les composés suivants : Acétorphine, Acétylalphaméthylfentanyl, Acétyldihydrocodéine, Acétylméthadol, Alfentanil, Allylprodine, Alphacétylméthadol, Alphaméprodine, Alphaméthadol, Alphaméthylfentanyl, Alpha-méthylthofentanyl, Alphaprodine, Aniléridine, Atropine, Benzéthidine, Benzylmorphine, Béta-hydroxyfentanyl, Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl, Bétacétylméthadol, Bétaméprodine, Bétaméthadol, Bétaprodine, Bezitramide, Buprénorphine, Butyrate de dioxaphétyl, Cannabis, Cétobémidone, Clonitazène, Codéine, Coca, Cocaïne, Codoxime, Concentré de paille de pavot, Désomorphine, Dextromoramide, Dextropropoxyphène, Diampromide, Diéthylthiambutène, Difénoxine, Dihydrocodéine, Dihydroétorphine, Dihydromorphine, Diménoxadol, Dimépheptanol, Diméthylthiambutène, Diphénoxylate, Dipipanone, Drotébanol, Ecgonine, Ephédrine, Ethylméthylthiambutène, Ethylmorphine, Etonitazène, Etorphine, Etoxéridine, Fentanyl, Furéthidine, Héroïne, Hydrocodone, Hydromorphinol, Hydromorphone, Hydroxypéthidine, Isométhadone, Lévométhorphane, Lévomoramide, Lévophénacylmorphane, Lévorphanol, Meperidine, Métazocine, Méthadone, Méthyldésorphine, Méthyldihydromorphine, Méthylphénidate, Méthyl-3-thiofentanyl, Méthyl-3-fentanyl, Métopon, Moramide, Morphéridine, Morphine, MPPP, Myrophine, Nicocodine, Nicodicodine, Nicomorphine, Noracyméthadol, Norcodéine, Norlévorphanol, Norméthadone, Normorphine, Norpipanone, Opium, Oxycodone, Oxymorphone, Para-fluorofentanyl, PEPAP, Pentazocine, Péthidine, Phénampromide, Phénazocine, Phénomorphane, Phénopéridine, Pholcodine, Piminodine, Piritramide, Proheptazine, Propranolol, Propéridine, Propiram, Racéméthorphane, Racémoramide, Racémorphane, Rémifentanil, Sufentanil, Thébacone, Thébaïne, Thiofentanyl, Tilidine, Trimépéridine, et leurs mélanges.

35

23. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les microparticules de PA ont un diamètre

moyen inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 microns et de préférence encore compris entre 100 et 600 microns.

24. Forme médicamenteuse orale selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant des moyens anti-mésusage et une pluralité de microcapsules à libération modifiée d'au moins un principe actif analgésique (PAa), au moins une partie desdites microcapsules étant individuellement constituée d'un noyau comprenant au moins un PAa et enrobé d'au moins un revêtement permettant la libération modifiée du PAa ; le diamètre moyen desdites microcapsules étant inférieur ou égal à 1000 μm , de préférence compris entre 50 et 800 μm , plus préférentiellement compris entre 50 et 600 μm , et, plus préférentiellement encore entre 80 et 400 μm ; caractérisée :
- en ce qu'elle comprend au moins 1000 microcapsules par dose ;
 - et en ce que la quantité de PAa et le revêtement à libération modifiée sont tels qu'ils permettent une administration en une ou deux fois par jour à des fins analgésiques.

25. Forme médicamenteuse selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle permet d'obtenir après une prise, un profil plasmatique défini comme suit :

$$\text{C}_{\text{max}} / \text{C}_{18\text{h}} \leq \text{C}_{\text{max}}^* / \text{C}_{18\text{h}}^*$$

de préférence $1,5 \times \text{C}_{\text{max}} / \text{C}_{18\text{h}} \leq \text{C}_{\text{max}}^* / \text{C}_{18\text{h}}^*$

et plus préférentiellement encore $2,0 \times \text{C}_{\text{max}} / \text{C}_{18\text{h}} \leq \text{C}_{\text{max}}^* / \text{C}_{18\text{h}}^*$

avec

- C_{18h} représentant la concentration plasmatique en PAa, 18h après la prise,
- C_{18h}^{*} représentant la concentration plasmatique en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C_{18h}, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa,
- C_{max} représentant la concentration plasmatique maximale en PAa après la prise,
- C_{max}^{*} représentant la concentration plasmatique maximale en PAa obtenue dans les mêmes conditions que C_{max}, avec une forme pharmaceutique orale à libération immédiate de référence, contenant une même dose de PAa.

26. Forme médicamenteuse selon la revendication 24 ou 25, caractérisée en ce qu'elle conduit à la diminution de l'écart type inter- et/ou intra-individuel du C_{max}, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, quel que soit l'état nourri ou à jeun des sujets, par rapport à une forme pharmaceutique à libération

immédiate de PAa administrée à ce même échantillon de sujets, à une même dose ; ce qui permet d'assurer une plus faible variabilité de l'efficacité et de la sécurité thérapeutique de la forme pharmaceutique.

- 5 27. Forme médicamenteuse selon la revendication 26, caractérisée en ce que le facteur (f) de diminution de l'écart type interindividuel du Cmax est défini comme suit : $f \geq 1,05$; de préférence $f \geq 1,5$, et plus préférentiellement encore, f est compris entre 2,0 et 20.
- 10 28. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisée en ce qu'elle conduit, lorsqu'elle est administrée oralement à un échantillon de sujets, à une modulation pic/vallée moyenne des profils plasmatiques du PAa inférieure ou égale à la modulation pic/vallée moyenne du PAa du même échantillon de sujets ayant reçu une même dose d'une forme à
- 15 libération immédiate de PAa, de préférence, le facteur g de diminution de la modulation pic /vallée est tel que : $g \geq 1,05$; de préférence $g \geq 1,5$, et plus préférentiellement encore, g est compris entre 2,5 et 20.
29. Forme médicamenteuse selon la revendication 24 ou 25, caractérisée en ce
- 20 qu'elle comprend des micro-granules à libération immédiate de PAa.
30. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 29, caractérisée en ce que 70% du PAa sont libérés in vitro entre 1 et 24h, de préférence 2 et 15h et plus préférentiellement 2 et 12h.
- 25 31. Forme médicamenteuse selon la revendication 30 caractérisée par un profil de dissolution in vitro de la forme pharmaceutique orale tel que, pour toute valeur du temps t comprise entre 2h et t(70 %), de préférence pour toute valeur du temps t comprise entre 1 h et t(70 %), le pourcentage de PAa dissous est supérieur ou
- 30 égal à $35t / t(70 \%)$.
32. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 29, caractérisée en ce que :
- la libération du PAa, est régie par deux mécanismes distincts de
- 35 déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération du PAa, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac ;

- à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée inférieure ou égale à 7 heures, de préférence inférieure ou égale à 5 heures, et plus préférentiellement encore comprise entre 1 à 5 heures,
- et le passage de pH 1,4 à pH 7,0, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.

33. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 32, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux populations de microcapsules ayant des profils de libération différents suivant le test du facteur de similarité f2.

34. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 33, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 micro-unités contenant du PAa.

35. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 34, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de dose unique orale journalière comprenant de 1000 à 500000 microcapsules à libération modifiée de PAa.

36. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 35, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un principe actif (PA) différent du PAa.

37. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 36, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une suspension de microcapsules de PAa dans une phase liquide aqueuse qui est, de préférence, saturée ou qui se sature en PAa au contact des microcapsules, le revêtement desdites microcapsules ayant, de préférence, une composition correspondant à l'une des deux familles A' et B' suivantes :

- Famille A'
 - 1A' – au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et comprenant au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose ;
 - 2A' – au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la

composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame ;

5 ◦ 3A' – au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin ;

10 ◦ 4A' – au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, et/ou parmi les agents lubrifiants ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits ;

– Famille B' :

15 ◦ 1B' – au moins un polymère filmogène insoluble dans les liquides du tractus gastro-intestinal,

◦ 2B' – au moins un polymère hydrosoluble,

◦ 3B' – au moins un plastifiant,

◦ 4B' – et éventuellement au moins un agent tensioactif/lubrifiant de préférence sélectionné dans le groupe de produits suivants :

20 – les tensioactifs anioniques,
 – et/ou les tensioactifs non ioniques.

38. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications 24 à 37, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une poudre pour suspension
25 buvable à reconstituer de microcapsules de PAa à laquelle l'utilisateur doit ajouter l'eau ou la phase liquide pour reconstituer la suspension.

39. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de sachet de
30 poudre de microcapsules, de comprimé obtenu à partir de microcapsules, ou de gélule contenant des microcapsules.

40. Forme médicamenteuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est exempte d'agent(s) antagoniste(s) du
35 PA ou du PAa.

41. Utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies dans la revendication 24 et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis dans la revendication 29, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres de gélules ou de suspensions.

42. Utilisation des microcapsules à libération modifiée de PAa telles que définies dans la revendication 24 et éventuellement des microgranules à libération immédiate de PAa tels que définis dans la revendication 29, pour la préparation d'une forme pharmaceutique orale microparticulaire, thérapeutiquement sûre, conçue de telle sorte qu'une fois ladite forme pharmaceutique ingérée, les microcapsules qu'elle comprend sont dispersées et individualisées lorsqu'elles parviennent dans l'estomac, ce qui permet à ces microcapsules d'être soumises à une vidange gastrique régulière et progressive, que le patient soit nourri ou à jeun lors de la prise, garantissant ainsi une libération de PAa dans sa fenêtre gastro-intestinale de bioabsorption.

1 / 3

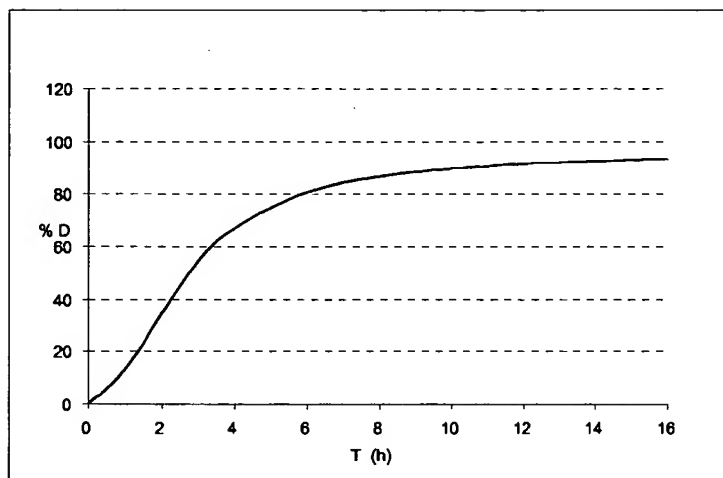


FIGURE 1

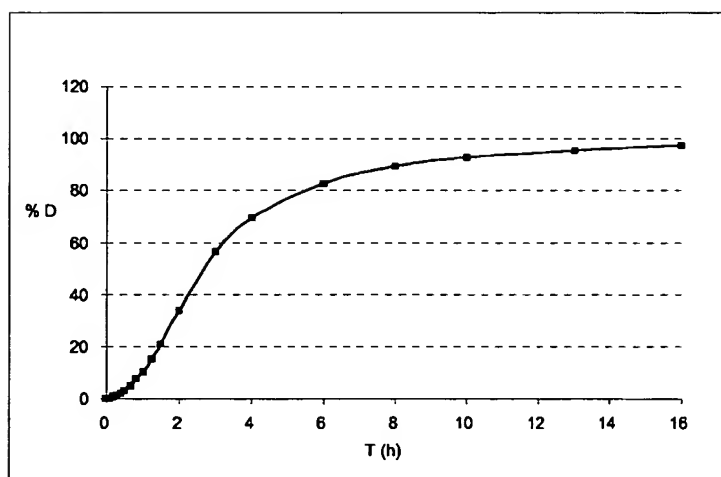


FIGURE 2

2 / 3

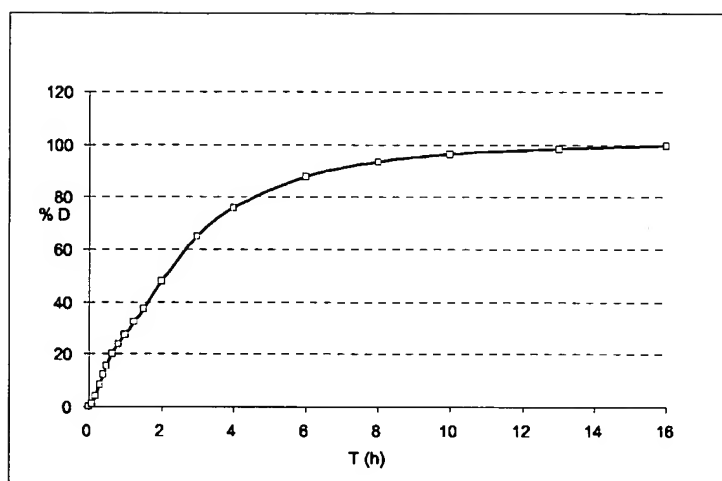


FIGURE 3

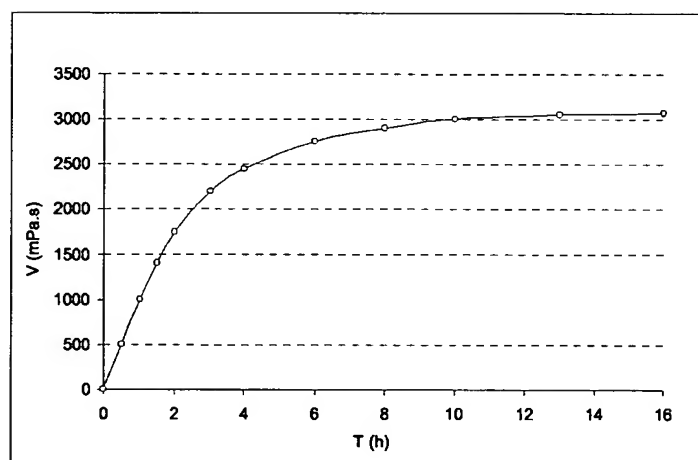


FIGURE 4

3 / 3

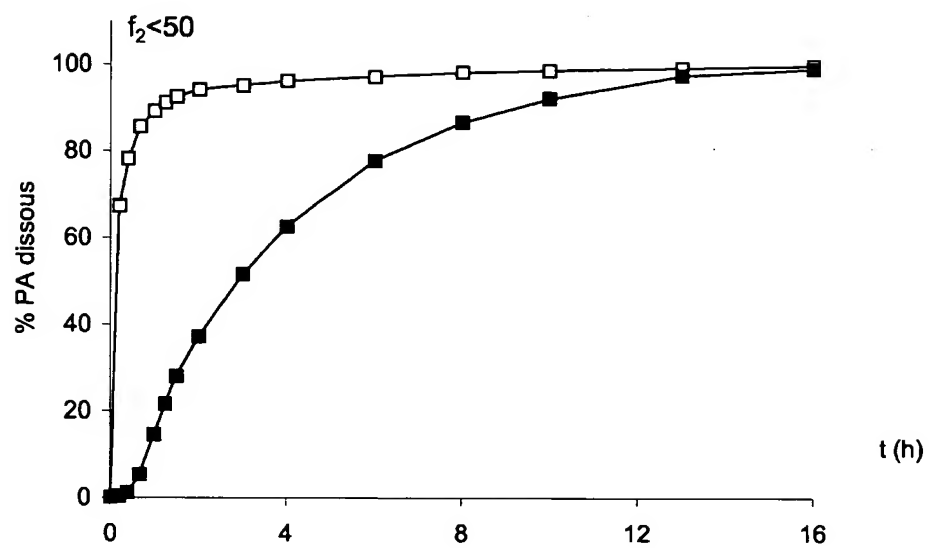


FIGURE 5

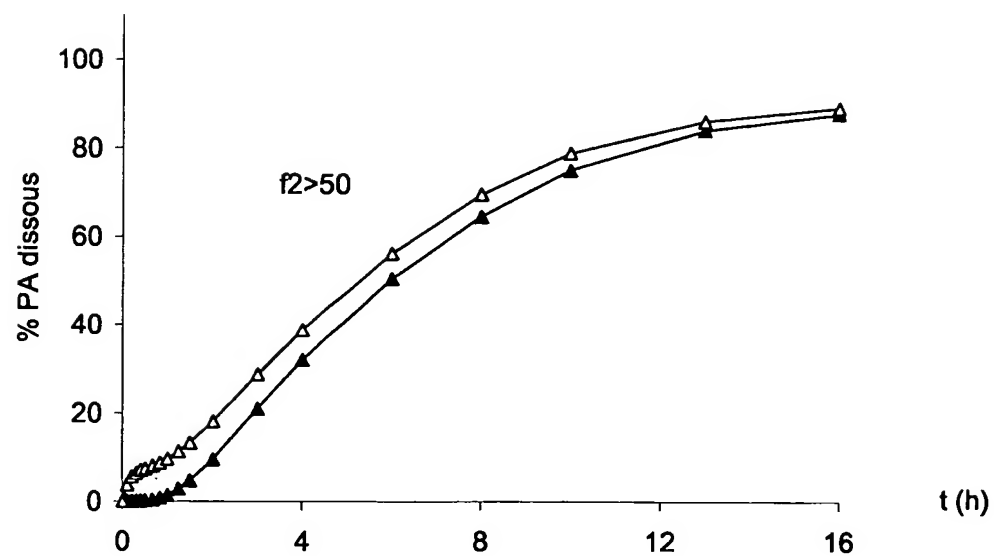


FIGURE 6